

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-002352

(43)Date of publication of application : 08.01.2004

---

(51)Int. Cl. C07D277/66  
A61K 31/428  
A61P 17/04  
A61P 25/04  
A61P 29/00  
A61P 43/00  
C07D417/12  
// C07M 7:00

---

(21)Application number : 2003-089657

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO  
LTD

(22)Date of filing : 28.03.2003

(72)Inventor : TOKAI MAKI  
HONDA TAKAHIRO  
NIWA MASASHI  
TSUKAHARA YAEKO  
FUJIMURA KENICHI  
KONO SHINICHI

(30)Priority

---

Priority number 2002097500 Priority date 29.03.2002 Priority country JP  
: : :

---

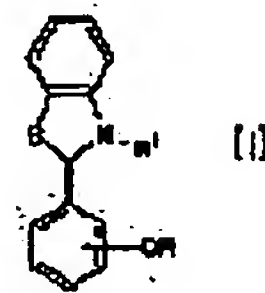
(54)  $\kappa$ -OPIOID RECEPTOR AGONIST COMPOSED OF 2-PHENYLBENZOTHIAZOLINE  
DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a  $\kappa$ -opioid  
receptor agonist composed of a  
2-phenylbenzothiazoline derivative.

SOLUTION: The present invention relates to the

$\kappa$ -opioid receptor agonist composed of a compound containing a chemical structure represented by formula (I) [wherein R represents an alkyl group having an amino group as a substituent group; R1 represents an acyl group] as a basic skeleton or its salts. Namely, it is important for expressing  $\kappa$ -opioid receptor agonist action to have an amino group as a substituent group on phenyl group of the 2-phenylbenzothiazoline and have an acyl group on a nitrogen atom of the 2-phenylbenzothiazoline.



(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2352

(P2004-2352A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 277/68

A61K 31/428

A61P 17/04

A61P 25/04

A61P 29/00

F I

C07D 277/66

A61K 31/428

A61P 17/04

A61P 25/04

A61P 29/00

テーマコード (参考)

4C063

4C086

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-89657 (P2003-89657)  
 (22) 出願日 平成15年3月28日 (2003.3.28)  
 (31) 優先権主張番号 特願2002-97500 (P2002-97500)  
 (32) 優先日 平成14年3月29日 (2002.3.29)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000177634  
 参天製薬株式会社  
 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1  
 9号  
 (74) 代理人 100083149  
 弁理士 日比 紀彦  
 (74) 代理人 100060874  
 弁理士 岸本 瑛之助  
 (74) 代理人 100079038  
 弁理士 渡邊 彰  
 (74) 代理人 100069338  
 弁理士 清末 康子  
 (72) 発明者 東海 真樹  
 大阪府大阪市東淀川区下新庄三丁目9番1  
 9号 参天製薬株式会社内  
 最終頁に続く

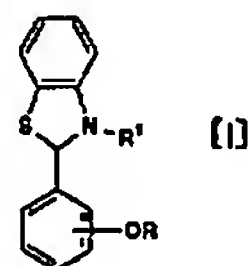
(54) 【発明の名称】 2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体からなるκオピオイド受容体アゴニスト

(57) 【要約】

【課題】 2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体からなるκオピオイド受容体アゴニストを提供する。

【解決手段】 本発明は一般式〔I〕で表される化学構造を基本骨格とする化合物またはその塩類からなるκオピオイド受容体アゴニストに関する。すなわち、2-フェニルベンゾチアゾリンのフェニル基にアミノグループを置換基として有するアルキル基を有し、かつ、2-フェニルベンゾチアゾリンの窒素原子にアシル基を有することが、κオピオイド受容体アゴニスト作用の発現に重要である。

【化1】



〔式中、Rはアミノグループを置換基として有するアルキル基を示し；R<sup>1</sup>はアシル基を示す。〕

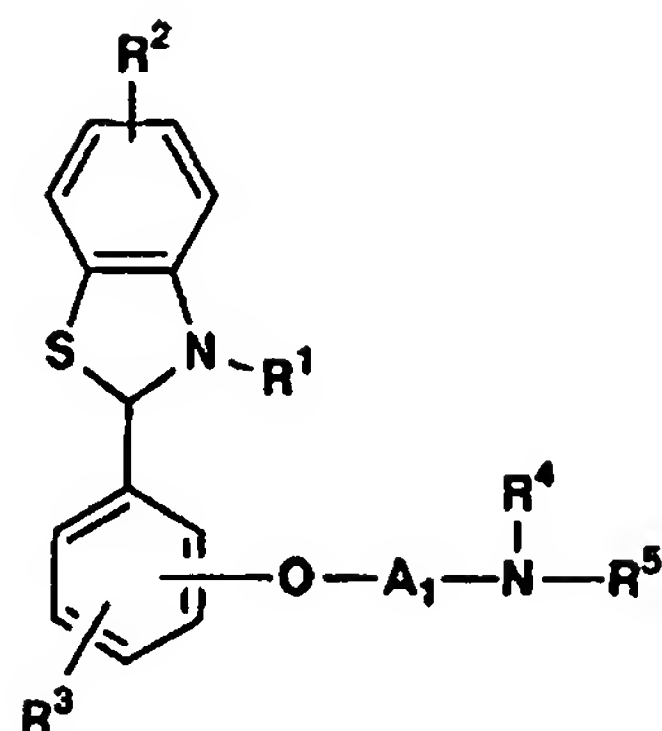
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 2】

下記一般式〔Ⅱ〕で表される化合物またはその塩類からなるκオピオイド受容体アゴニスト。

## 【化 2】



〔Ⅱ〕

10

〔式中、R<sup>1</sup> はアシル基を示し；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基で置換されていてもよく；

20

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基または複素環は、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；

30

40

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；

A<sub>1</sub> はアルキレン基を示す。]

## 【請求項 3】

一般式〔Ⅱ〕において、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が同一または異なって水素原子、ハロゲン原子

50

、アルキル基またはアルコキシ基を示し、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい化合物またはその塩類からなる請求項2記載のκオピオイド受容体アゴニスト。

【請求項4】

一般式【II】において、 $R^4$  および  $R^5$  が同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基を示し、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、メルカプト基、アルキルチオ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基またはアルコキシ基が、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されていてもよい化合物またはその塩類からなる請求項2記載のκオピオイド受容体アゴニスト。

10

【請求項5】

一般式【II】において、 $R^4$  と  $R^5$  が結合してビロリジン環またはビペリジン環を形成してもよく、該ビロリジン環またはビペリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよい化合物またはその塩類からなる請求項2記載のκオピオイド受容体アゴニスト。

【請求項6】

一般式【II】において、

$R^1$  がアシル基を示し；

$R^2$  が水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよく；

20

$R^3$  がハロゲン原子またはアルコキシ基を示し；

$R^4$  が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基を示し、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

$R^4$  と  $R^5$  が結合してビロリジン環またはビペリジン環を形成してもよく、該ビロリジン環またはビペリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

30

$R^5$  がアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基を示し、該アルキル基がシクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、メルカプト、アルキルチオ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルコキシ基が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されていてもよく；

$A_1$  がアルキレン基を示す化合物またはその塩類からなる請求項2記載のκオピオイド受容体アゴニスト。

【請求項7】

一般式【II】において、

$R^1$  がアシル基を示し；

40

$R^2$  が水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよく；

$R^3$  がハロゲン原子またはアルコキシ基を示し；

$R^4$  がアルキル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

$R^4$  と  $R^5$  が結合してビロリジン環を形成してもよく、該ビロリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

$R^5$  がアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基を示し、該アルキル

50

基が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、メルカプト基またはアルキルチオ基で置換されていてもよく、さらに前記アルコキシ基がアルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されていてもよく；

A<sub>1</sub> がアルキレン基を示す化合物またはその塩類からなる請求項2記載のκオビオイド受容体アゴニスト。

【請求項8】

- ・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メチルプロピル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 10
- ・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(2S)-2-ヒドロキシメチルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(3S)-ヒドロキシアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 20
- ・ 3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン
- ・ 3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ 3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 30
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(チオフェン-2-イルメチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 40
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 50



- ) - N - メチルアミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ ( - ) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - N - ( 2 -  
 - メトキシエチル) アミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ ( - ) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - ヒドロキシエチル  
 ) - N - イソプロピルアミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ ( - ) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - エトキシエチル)  
 - N - イソプロピルアミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ ( + ) - 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - エトキシエチル) - N - イソプロ  
 ピルアミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ ( + ) - 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - ヒドロキシエチル) - N - イソ 10  
 プロピルアミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - ( N - ( 2 - メト  
 キシメチルオキシエチル) ) アミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチア  
 ソリン  
 ・ 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - N - ( 2 - ( 2 -  
 メトキシエトキシメトキシ) エチル) アミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペ  
 ンサチアソリン  
 ・ 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - アセトキシエチル) - N - イソプロピルアミノ) フロボ  
 キシ) - 5 - メトキシフェニル] - 3 - アセチル - 6 - クロロ ペンサチアソリン  
 ・ 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - N - ( 2 - フェニ 20  
 ルカルボキシエチル) アミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ヒドロキシ - N - イソプロピルア  
 ミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - シクロヘキシル - N - ( 2 - ヒド  
 ロキシエチル) アミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - エチル - N - ( 2 - ヒドロキシエ  
 チル) アミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - エトキシエチル) - N - イソプロピルア  
 ミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリン  
 ・ ( + ) - 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - N - ( 2 - メトキシエ 30  
 チル) アミノ) フロボキシ) - 5 - メトキシフェニル] ペンサチアソリンよりなる群から  
 選ばれる化合物またはその塩類からなるκオピオイド受容体アゴニスト。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 記載のκオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含有する鎮痛または鎮痙 剤。

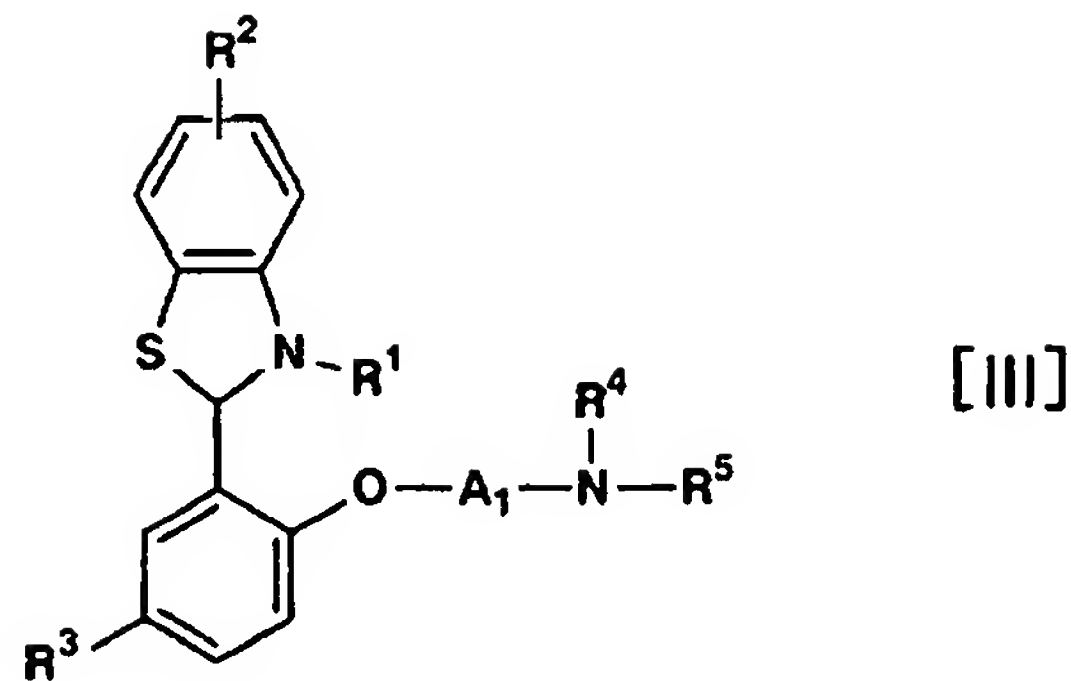
【請求項 10】

痛みがリウマチ様疾患に起因するものである請求項 9 記載の鎮痛剤。

【請求項 11】

下記一般式 [ I I I ] で表される化合物またはその塩類。

## 【化 3】



10

〔式中、 $R^1$  はアシル基を示し；  
 $R^2$  は水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子で置換されていてもよく；  
 $R^3$  はハロゲン原子またはアルコキシ基を示し；  
 $R^4$  はアルキル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基はシクロアルキル、アリール、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；  
 $R^4$  と  $R^5$  は結合して水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成してもよく；  
 $R^5$  は水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または  $-A_2-R^6$  を示し；  
 $R^6$  は水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アルコシアルコキシ基、アルコシアルコキシアルコキシ基、メルカプト基またはアルキルチオ基を示し；  
 $A_1$  および  $A_2$  は同一または異なってアルキレン基を示す。  
 但し、 $R^4$  と  $R^5$  が結合して水酸基またはそのエステルで置換されたピロリジン環を形成する場合は、 $R^2$  はハロゲン原子を示し、 $R^4$  と  $R^5$  が結合してアルコシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成する場合は、 $R^2$  は水素原子を示し、 $R^6$  が水酸基またはそのエステルの場合、 $R^4$  はイソプロピル基を示す。〕

20

## 【請求項 1 2】

一般式 [III] において、  
 $R^1$  がアシル基を示し；  
 $R^2$  が水素原子を示し；  
 $R^3$  がアルコキシ基を示し；  
 $R^4$  がアルキル基を示し；  
 $R^4$  と  $R^5$  が結合してアルコキシ基またはアルコシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成してもよく；  
 $R^5$  が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または  $-A_2-R^6$  を示し；  
 $R^6$  がアルコキシ基、アルコシアルコキシ基またはアルコシアルコキシアルコキシ基を示し；  
 $A_1$  および  $A_2$  が同一または異なってアルキレン基を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩類。

30

40

## 【請求項 1 3】

一般式 [III] において、  
 $R^1$  がアシル基を示し；  
 $R^2$  がハロゲン原子を示し；  
 $R^3$  がアルコキシ基を示し；  
 $R^4$  がアルキル基を示し；  
 $R^4$  と  $R^5$  が結合して水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されたピロリジン環を形成してもよく；  
 $R^5$  が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または  $-A_2-R^6$  を示し；

50



R<sup>6</sup> がアルコキシ基、アルコシアルコキシ基またはアルコシアルコシアルコキシ基を示し；

A<sub>1</sub> および A<sub>2</sub> が同一または異なってアルキレン基を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩類。

【請求項 14】

一般式 [ I I I ] において、

R<sup>1</sup> がアシル基を示し；

R<sup>2</sup> が水素原子またはハロゲン原子を示し；

R<sup>3</sup> がアルコキシ基を示し；

R<sup>4</sup> がイソプロピル基を示し；

10

R<sup>5</sup> が -A<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> を示し；

R<sup>6</sup> が水酸基若しくはそのエステルを示し；

A<sub>1</sub> および A<sub>2</sub> が同一または異なってアルキレン基を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩類。

【請求項 15】

・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシー-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

20

・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ 3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ 3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

30

・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ (+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-(2-メトキシメチルオキシエチル))アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

40

・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

・ 2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン

・ 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-フェニルカルボキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

よりなる群から選ばれる化合物またはその塩類。

【発明の詳細な説明】

50

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は2-フェニルペンソチアソリン誘導体またはその塩類からなる $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストおよび新規の2-フェニルペンソチアソリン誘導体またはその塩類に関する。本発明の $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストは、痛、掻などの治療剤として特に有用である。

## 【0002】

## 【従来の技術】

痛みは、ヒトに危険を知らせる生体警告反応として生理的に大切な役割を担っている。その一方で、患者のクオリティー オブ ライフ (QOL) を低下させる大きな要因でもある。また、リウマチをはじめとするほとんどのすべての種類の疾患に付随する痛みは、機能障害を引き起こす原因の一つでもある。したがって、痛みをコントロールすることは医療上極めて重要なことといえる (実験医学、18 (17)、2882-2887 (2000)、薬学会雑誌、120 (12)、1291-1307 (2000))。

10

## 【0003】

現在、痛みをコントロールする薬物として、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬やインドメタシン、ジクロフェナクナトリウムなどの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 等の非麻薬性鎮痛薬が汎用されている。

## 【0004】

しかし、麻薬性鎮痛薬は、強力な鎮痛作用を有する反面、薬物依存といった副作用も有し、その使用は厳しく制限されている。一方、NSAIDsは、プロスタグランジン等の炎症性メディエーターの合成に起因する痛治療薬として非常に有用であるが、麻薬性鎮痛薬のような強力な鎮痛作用は有していない。

20

## 【0005】

近年になって、オピオイド受容体のサブタイプとして $\mu$  (ミュー)、 $\kappa$  (カッパ) および $\delta$  (デルタ) の3受容体が提唱され、モルヒネの薬物依存といった副作用が、 $\mu$ オピオイド受容体を介して発現することが明らかにされている。さらに鎮痛作用は、 $\mu$ オピオイド受容体、 $\kappa$ オピオイド受容体および $\delta$ オピオイド受容体のいずれを介しても発現することが見出された。

## 【0006】

これらの発見は、選択的に $\kappa$ オピオイド受容体や $\delta$ オピオイド受容体に作用する薬物が、 $\mu$ オピオイド受容体に作用する薬物の問題点を解決した鎮痛薬となる可能性を示唆している。

30

## 【0007】

現在、選択的に $\kappa$ オピオイド受容体に作用する薬物として、U50488Hに代表されるフェニル酢酸アミド骨格を有する化合物、チファドム (Tki f u a d o m) に代表されるペンソジアゼピン骨格を有する化合物、アパドリン (A p a d o l i n e) に代表されるフェノチアジン骨格を有する化合物、TRK-820に代表される4, 5-エポキシモルヒナン骨格を有する化合物などが報告されている (株式会社ミクス発行、オピオイドのすべて、222-229 (1999))。

40

## 【0008】

また、 $\kappa$ オピオイド受容体を活性化することにより痛みが和らぐことが知られており、 $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストが鎮痛薬として有用であることが報告されている (株式会社ミクス発行、オピオイドのすべて、25-36 (1999))。さらに、最近になって $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストが鎮掻作用を有することも報告されている (WO98/23290)。

## 【0009】

一方、特開昭58-46079、特開昭59-67276、特開昭60-139679または特開昭62-221679公報には、2-フェニルペンソチアソリン誘導体が、カルシウム抗作用や血小板凝集作用を有し、高血圧、血栓症、狭心症、不整脈などの循環器

50

系疾患の治療剤として有用であることが報告されている。

【0010】

しかしながら、かかる2-フェニルベンゾチアソリン誘導体の $\kappa$ オピオイド受容体に対する作用は知られておらず、ましてや、アゴニストとして作用するのか、アンタゴニストとして作用するのかは全く推測できない。また、その鎮痛作用や鎮痙作用についても全く報告されていない。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

医薬として有用な公知の2-フェニルベンゾチアソリン誘導体の新たな薬理作用を見出すこと、さらにはそれらの類縁体である新規な2-フェニルベンゾチアソリン誘導体を合成し、その有用な薬理作用を見出すことは非常に興味のある課題である。

10

【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、2-フェニルベンゾチアソリン誘導体の新たな薬理作用を見出す為に鋭意研究した結果、かかる2-フェニルベンゾチアソリン誘導体がヒト $\kappa$ オピオイド受容体に対して優れたアゴニスト作用を有し、痛みや みの治療剤として有用であることを見出した。さらに、2-フェニルベンゾチアソリン誘導体のアミノアルキレン基の窒素原子に水酸基、アルコキシ基または $-A_2-R^B$ などの新たな種々の置換基を導入した新規2-フェニルベンゾチアソリン誘導体を多数創製した後、それらも $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

20

【0013】

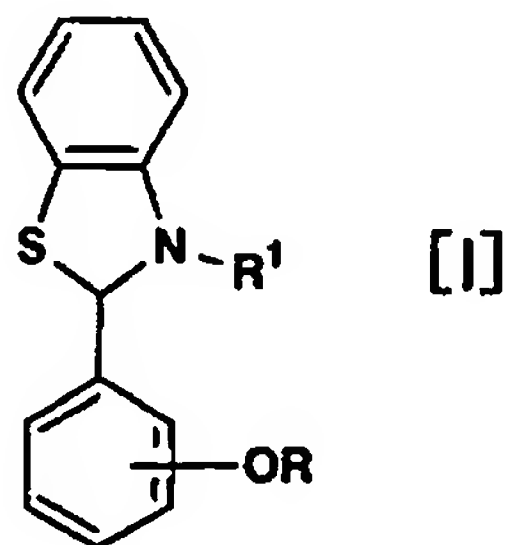
【発明の実施の形態】

本発明は一般式〔I〕で表される化学構造を基本骨格とする化合物またはその塩類からなる $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストに関するものである。すなわち、2-フェニルベンゾチアソリンのフェニル基にアミノグループを置換基として有するアルキル基を有し、かつ、2-フェニルベンゾチアソリンの窒素原子にアシル基を有することが、 $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト作用の発現に重要である。

【0014】

【化4】

30



【0015】

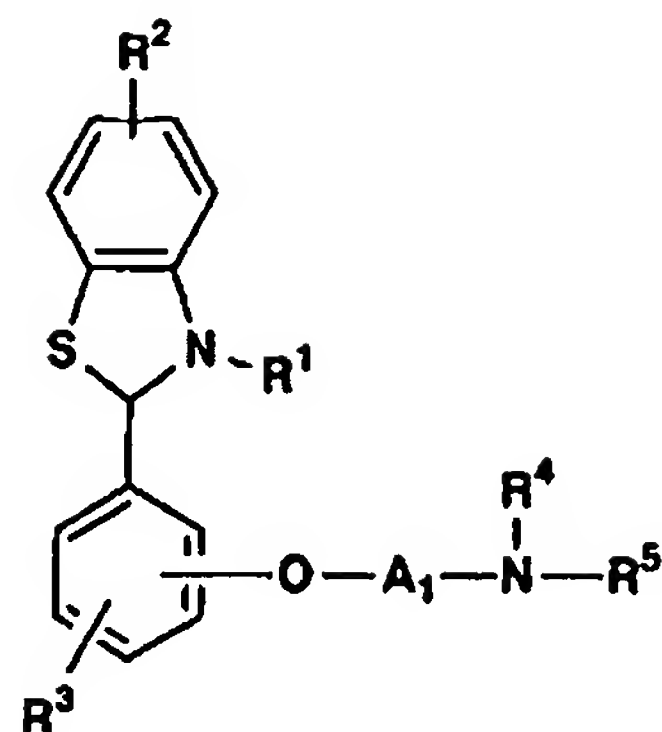
〔式中、Rはアミノグループを置換基として有するアルキル基を示し；R<sup>1</sup>はアシル基を示す。〕

40

より具体的には、一般式〔II〕で表される化合物またはその塩類からなる $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストに関する。

【0016】

【化5】



[II]

10

## 【0017】

[式中、 $R^1$  はアシル基を示し；

$R^2$  および  $R^3$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基で置換されていてもよく；

20

$R^4$  および  $R^5$  は同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基または複素環は、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；

30

$R^4$  と  $R^5$  は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；

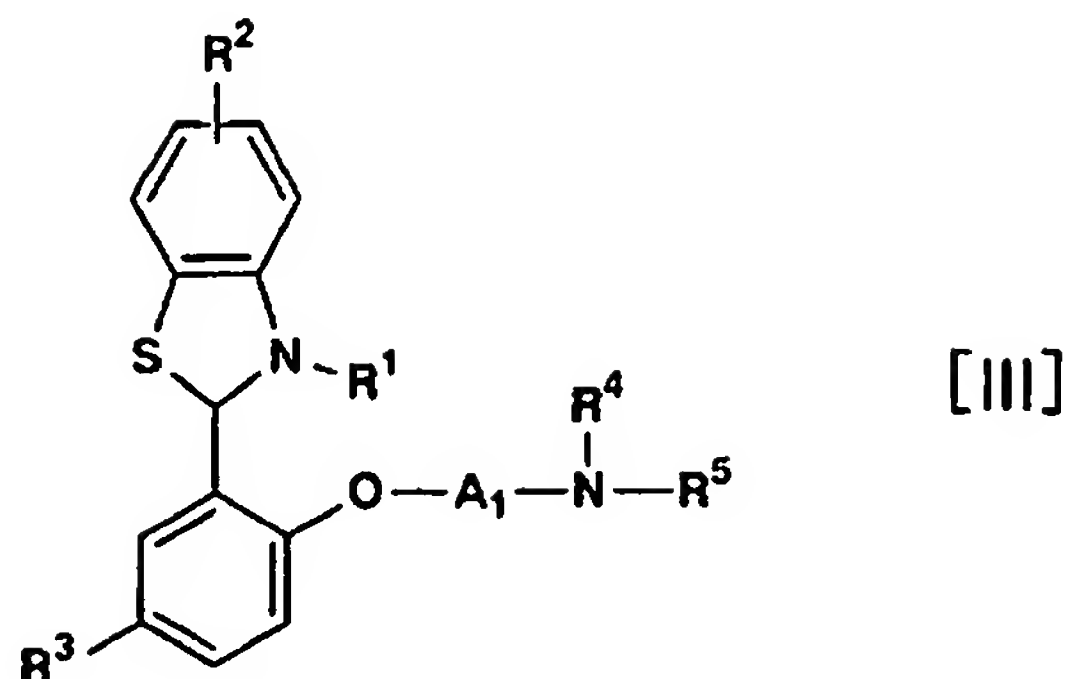
40

$A_1$  はアルキレン基を示す。]

また、一般式 [I] および [II] で表される化合物の内、一般式 [III] で表される化合物またはその塩類は文献未知の新規化合物である。

## 【0018】

【化6】



10

## 【0019】

〔式中、 $R^1$  はアシル基を示し；

$R^2$  は水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子で置換されていてもよく；

$R^3$  はハロゲン原子またはアルコキシ基を示し；

$R^4$  はアルキル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基はシクロアルキル、アリール、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

$R^4$  と  $R^5$  は結合して水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成してもよく；

20

$R^5$  は水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または  $-A_2-R^6$  を示し；

$R^6$  は水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アルコシアルコキシ基、アルコシアルコキシアルコキシ基、メルカプト基またはアルキルチオ基を示し；

$A_1$  および  $A_2$  は同一または異なってアルキレン基を示す。

## 【0020】

但し、 $R^4$  と  $R^5$  が結合して水酸基またはそのエステルで置換されたピロリジン環を形成する場合は、 $R^2$  はハロゲン原子を示し、 $R^4$  と  $R^5$  が結合してアルコシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成する場合は、 $R^2$  は水素原子を示し、 $R^6$  が水酸基またはそのエステルの場合、 $R^4$  はイソプロピル基を示す。]

上記で規定した各基について以下に詳しく説明する。

30

## 【0021】

アミノグループを置換基として有するアルキルとは、置換または無置換のアミノ基を置換基とするアルキルを示し、より具体的には一般式【I】で示される

## 【化7】



## 【0022】

を示す。

40

## 【0023】

アルキルとは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、セクロブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル等の炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖のアルキルを示す。

## 【0024】

アシルとは、置換または無置換のカルボン酸の、ヒドロカルボニル、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルの構造部分を示し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ヒパロイル、モノクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル等の炭素数1～12個のアシルを示す。

50



## 【0025】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。

## 【0026】

シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の炭素数3～8個の環状のシクロアルキルを示す。

## 【0027】

アリールとは、フェニル、トリル、キシリル、メシチル等の単環式芳香族炭化水素基、インデニル、ナフチル、フェナントリル、アントリル、ビレニル等の縮合環式芳香族炭化水素基を示す。

## 【0028】

アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*S*-ブトキシ、セクロブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ等の炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖のアルコキシを示す。

## 【0029】

複素環とは、1～4個の同一または異なる窒素原子、酸素原子または硫黄原子を環内に有する飽和若しくは不飽和の単環式複素環または縮合多環式複素環を示す。

## 【0030】

飽和の単環式複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン等；酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等；硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピオン等；窒素原子と酸素原子を環内に有するモルホリン等；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチオモルホリン等が挙げられる。

## 【0031】

飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してテトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

## 【0032】

不飽和の単環式複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピリジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール等；酸素原子を環内に有するフラン等；硫黄原子を環内に有するチオフェン等；窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール等；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール等の単環式複素環が挙げられる。

## 【0033】

不飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してインドール、キノリン、フェナントリジン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

## 【0034】

アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、エチルメチレン、プロピルメチレン、イソプロピルメチレン、ブチルメチレン、イソブチルメチレン、*S*-ブチルメチレン、セクロブチルメチレン、ジメチルエチレン、エチルエチレン、プロピルエチレン、イソプロピルエチレン、メチルトリメチレン等の1～6個の直鎖または分枝鎖のアルキレンを示す。

## 【0035】

以下、特記なき限り一般式【I】で表わされる化合物群を、より具体的には一般式【II】で表される化合物群を本化合物という。

## 【0036】

水酸基のエステルとは、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸等とのエステルを示す。アルキルカルボン酸の例としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、2,2-ジメチルプロパン酸等が挙げられ、アリールカルボン酸の例としては安息香酸、トルイル酸等が挙げられる。

## 【0037】

10

20

30

40

50



カルボキシ基のエステルとは、アルキルアルコール、アリールアルコール等とのエステルを示す。アルキルアルコールの例としては、メタノール、エタノール、フロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリールアルコールの例としては、フェノール、クレゾール、ナフトール等が挙げられる。

#### 【0038】

本化合物がカルボキシ基を置換基として有する場合、そのカルボキシ基は、アルキルアミン、アリールアミン等とアミドを形成してもよい。アルキルアミンの例としては、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等が挙げられる

アリールアミンの例としては、アニリン、ジフェニルアミン、エチルフェニルアミン等が挙げられる。 10

#### 【0039】

本化合物において、水酸基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環の窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

#### 【0040】

水酸基の保護基とは、ベンジルオキシメチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換または無置換のアルキル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロトキシカルボニル基、セトリセプトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基等の置換または無置換のエステル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、セトリセプトチルジメチルシリル基、セトリセプトチルジフェニルシリル基等の置換または無置換のシリル基などの水酸基の保護基として汎用されるものを示す。 20

#### 【0041】

メルカプト基の保護基とは、メトキシメチル基、イソプロトキシメチル基、ベンジルチオメチル基、フェニルチオメチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、セトリセプトチル基、トリチル基、テトラヒドロピラニル基等の置換または無置換のアルキル基；アセチル基、フロピオニル基、ブチリル基、ヒパロイル基、ベンゾイル等、テノイル基等の置換または無置換のアシル基；メトキシカルボニル基、セトリセプトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の置換または無置換のエステル基；エチルチオ基、セトリセプトチルチオ基、フェニルチオ基等の置換チオ基などのメルカプト基の保護基として汎用されるものを示す。 30

#### 【0042】

アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環の窒素原子の保護基とは、アリル基、ベンジル基、トリチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、ジフェニルメチル基等の置換または無置換のアルキル基；ホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ヒコリノイル基、ベンゾイル基等の置換または無置換のアシル基；メトキシカルボニル基、イソプロトキシカルボニル基、セトリセプトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のエステル基、メタンスルホン基、ベンゼンスルホン基、トルエンスルホン基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン基等の置換または無置換のスルホン基などのアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環の窒素原子の保護基として汎用されるものを示す。 40

#### 【0043】

本発明における『塩類』とは、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリ 50

ウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩などが挙げられる。

【0044】

本化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、それら異性体も本発明の範囲に含まれる。

【0045】

さらに、本化合物は水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

【0046】

本発明におけるの好ましい例としては、下記のもものが挙げられる。

【0047】

(1) 一般式 [I I] で規定された各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩類を有効成分からなる $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト

1)  $R^2$  および  $R^3$  : 同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基であって、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい。

【0048】

2)  $R^4$  および  $R^5$  : 同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基であって、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、メルカプト基、アルキルチオ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基またはアルコキシ基が、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されていてもよい。

【0049】

3)  $R^4$  と  $R^5$  :  $R^4$  と  $R^5$  が結合してビロリジン環またはペリジン環を形成してもよく、該ビロリジン環またはペリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよい。

【0050】

さらに、一般式 [I I] で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類からなる $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストがさらに好ましい

$R^1$  : アシル基、

$R^2$  : 水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基であって、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい、

$R^3$  : ハロゲン原子またはアルコキシ基、

$R^4$  : 水素原子、アルキル基、シクロアルキル基であって、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、

$R^4$  と  $R^5$  :  $R^4$  と  $R^5$  が結合してビロリジン環またはペリジン環を形成してもよく、該ビロリジン環またはペリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、

$R^5$  : アルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基であって、該アルキル基がシクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、メルカプト基、アルキルチオ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルコキシ基が、水酸基、アルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されていてもよく、

$A_1$  : アルキレン基。

【0051】

特に一般式 [I I] で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類からなる

10

20

30

40

50

κオピオイド受容体アゴニストが特に好ましい

R<sup>1</sup> : アシル基、

R<sup>2</sup> : 水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基であって、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよく、

R<sup>3</sup> がハロゲン原子またはアルコキシ基、

R<sup>4</sup> : アルキル基またはシクロアルキル基であって、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> が結合してピロリジン環を形成してもよく、該ピロリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、

R<sup>5</sup> : アルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基であって、該アルキル基が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、メルカプト基またはアルキルチオ基で置換されていてもよく、さらに前記アルコキシ基がアルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されていてもよく、

A<sub>1</sub> がアルキレン基。

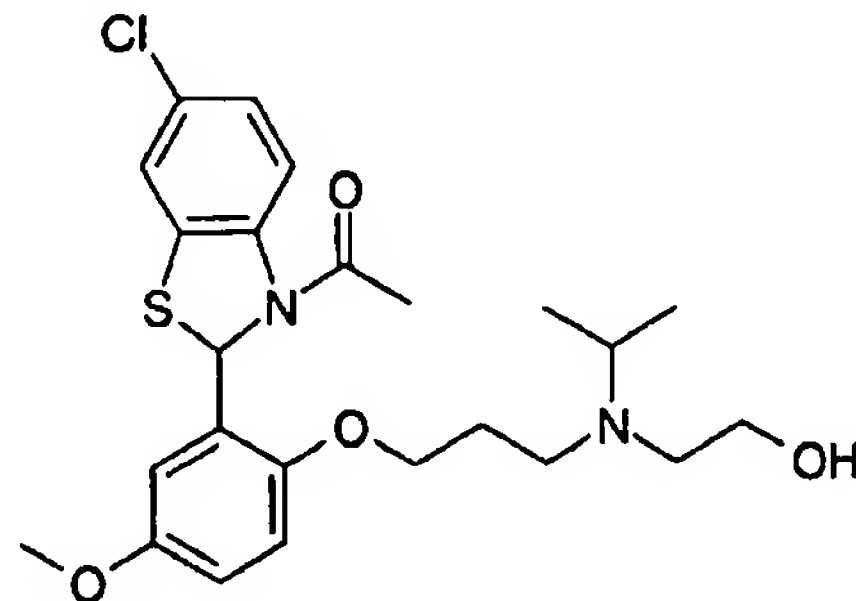
【0052】

本発明における特に好ましい具体例として、下記化合物およびその塩類からなるκオピオイド受容体アゴニストが挙げられる。

【0053】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

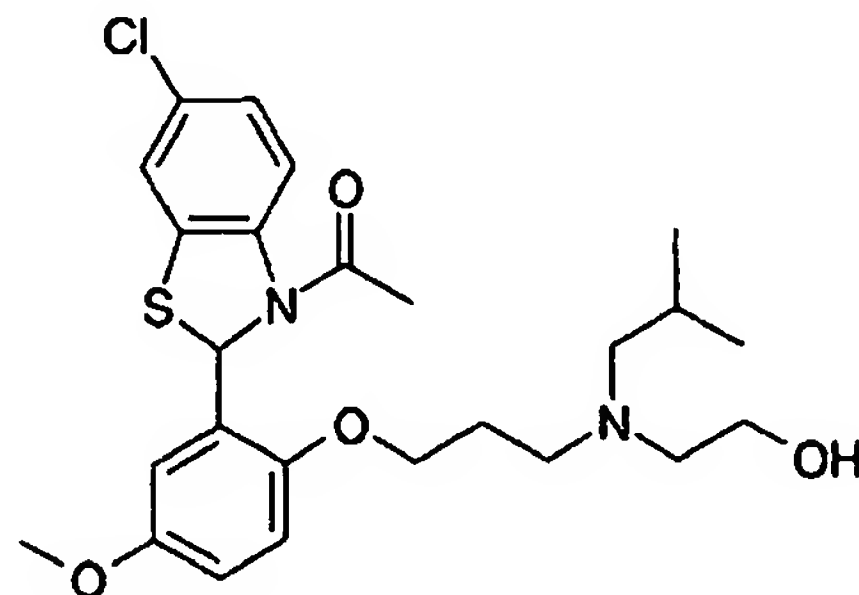
【化8】



【0054】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メチルプロピル)アミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

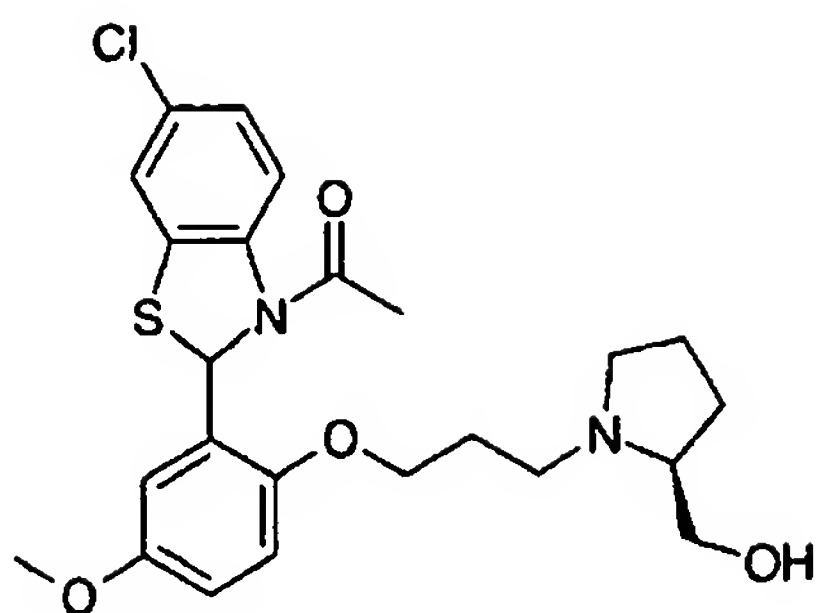
【化9】



【0055】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(2,8-2-ヒドロキシメチルアゾラ-1-イル)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化 1 0】

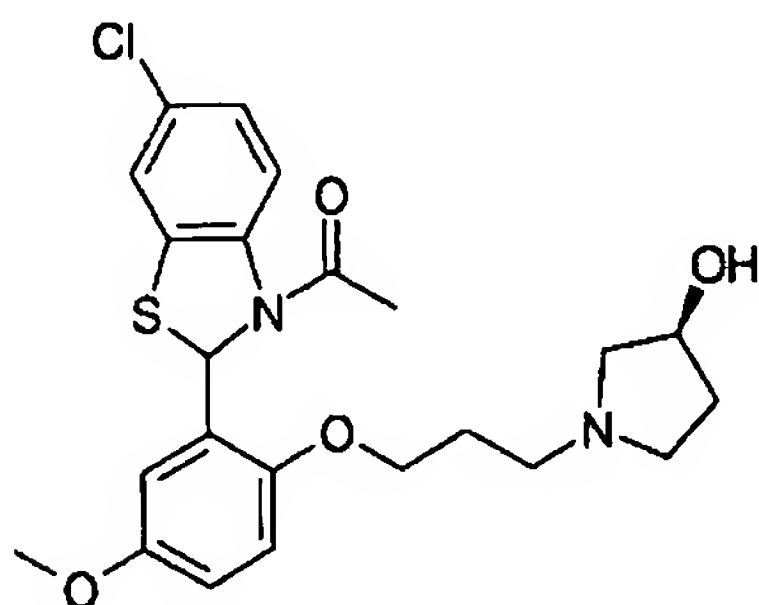


10

【0056】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((3S)-ヒドロキシアソラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化 1 1】

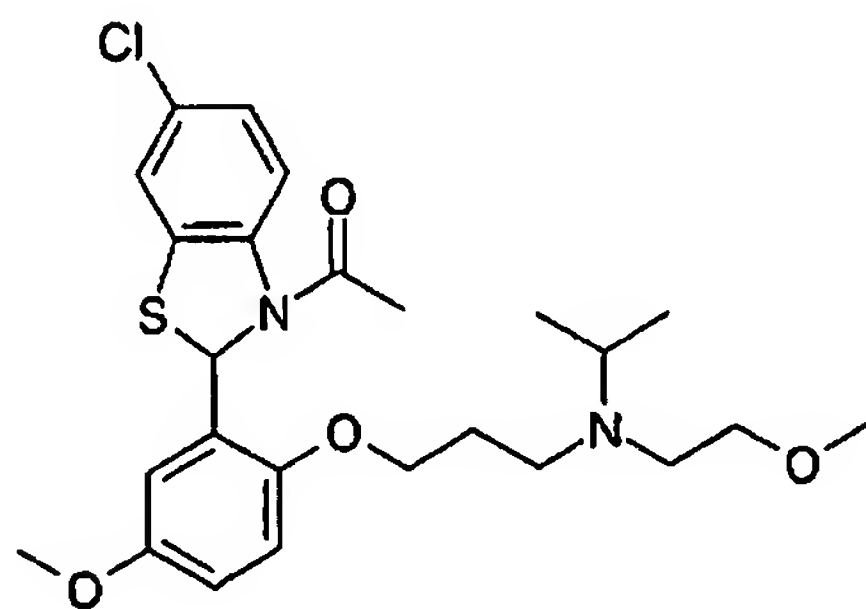


20

【0057】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化 1 2】



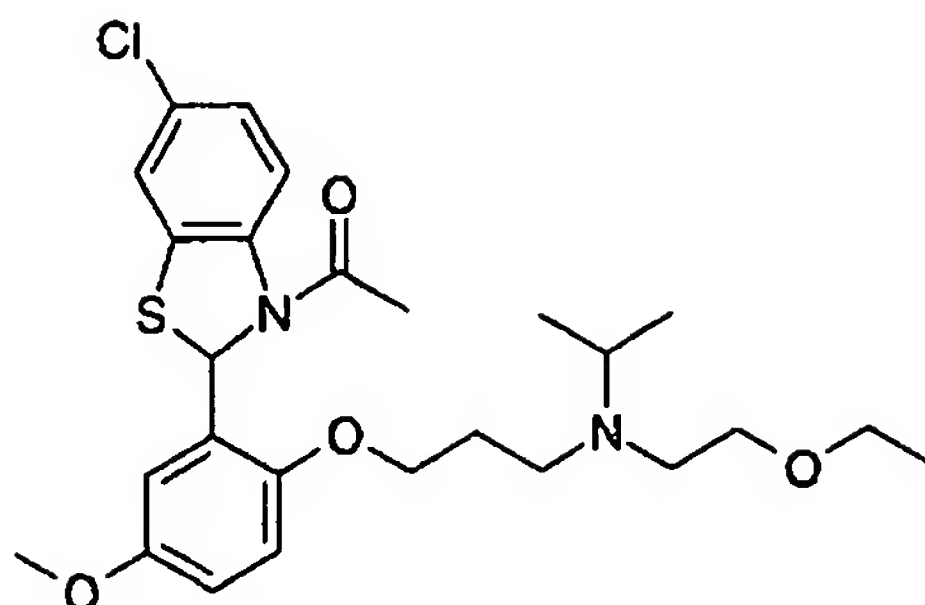
30

【0058】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化 1 3】

40

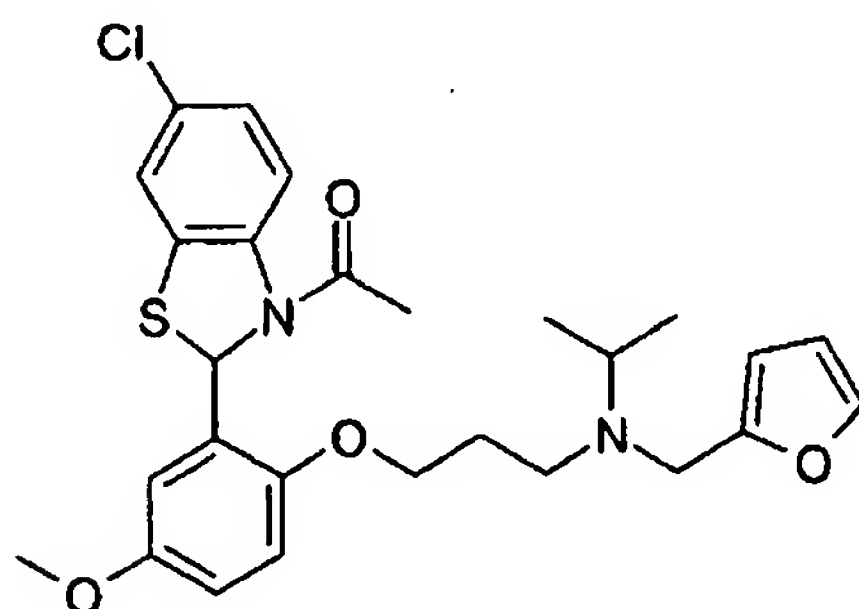


10

【0059】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化14】

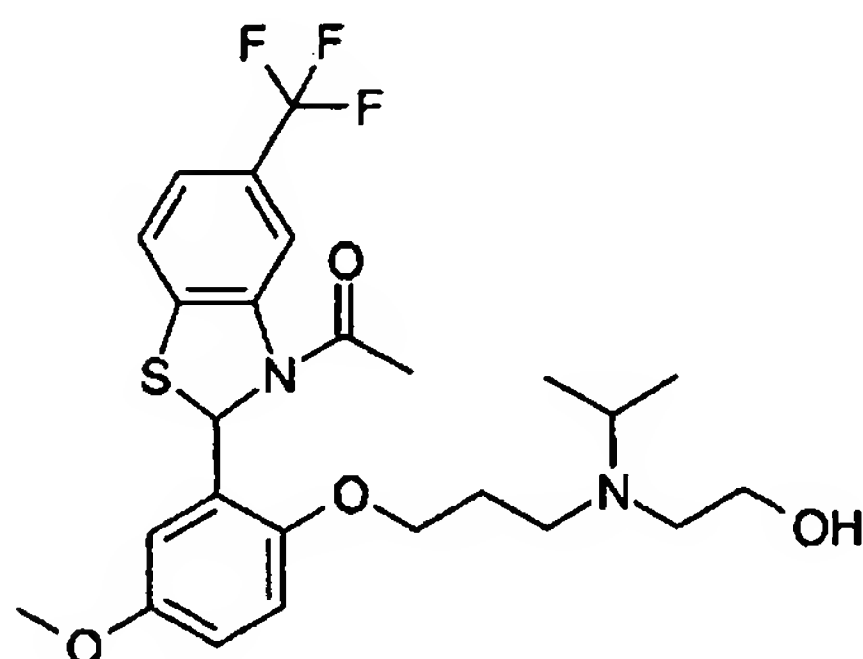


20

【0060】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン

【化15】



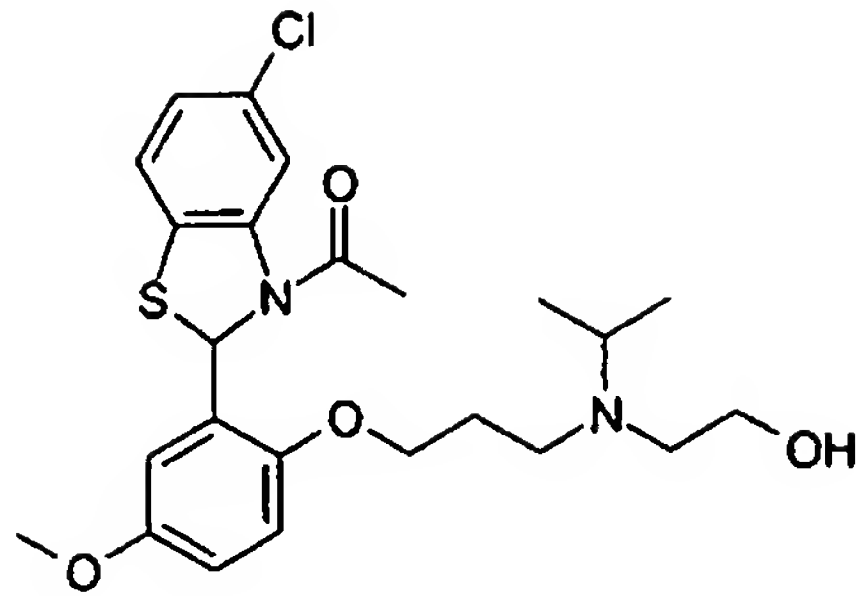
30

【0061】

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化16】

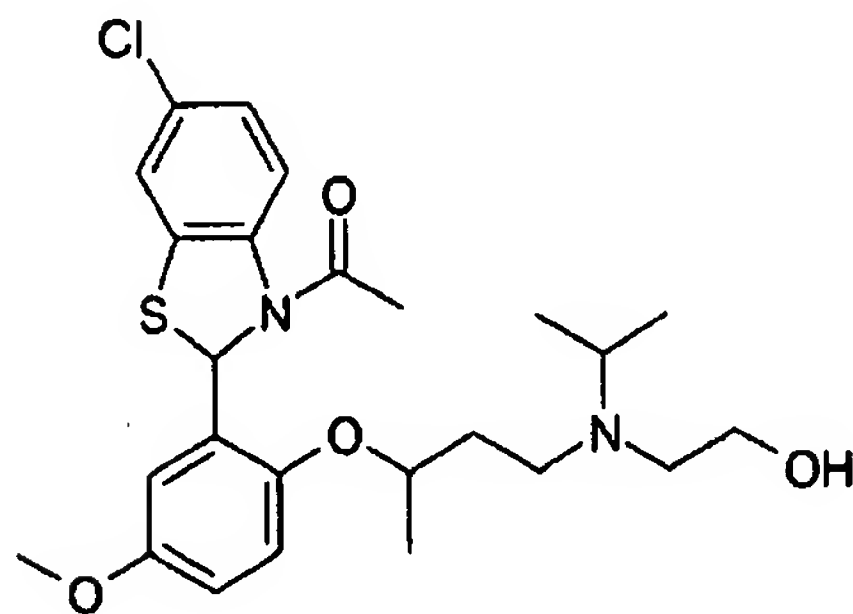
40



10

【0062】

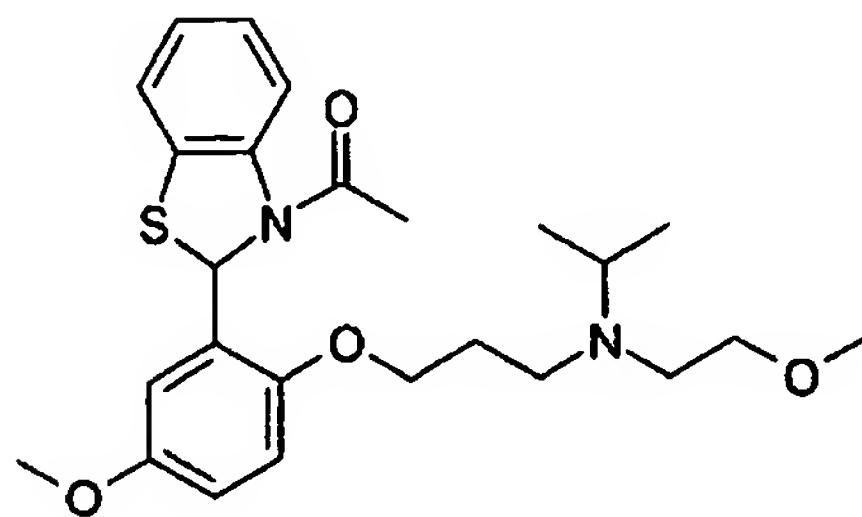
3-アセチル-6-クロロ-2-[[2-[[3-[[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ]-1-メチルプロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ

ン  
【化17】

20

【0063】

3-アセチル-2-[[2-[[3-[[N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]プロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ

ン  
【化18】

30

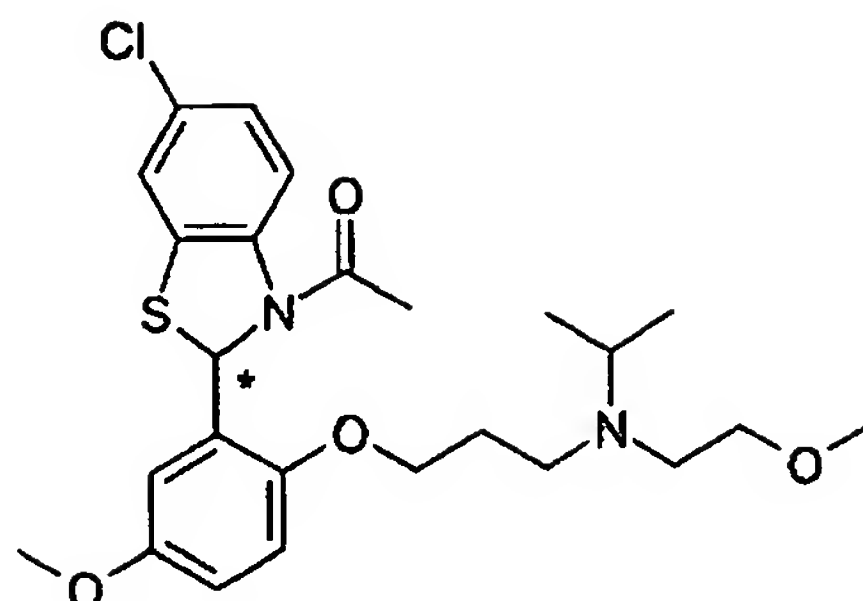
【0064】

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[[2-[[3-[[N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]プロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ

ン  
【化19】

40

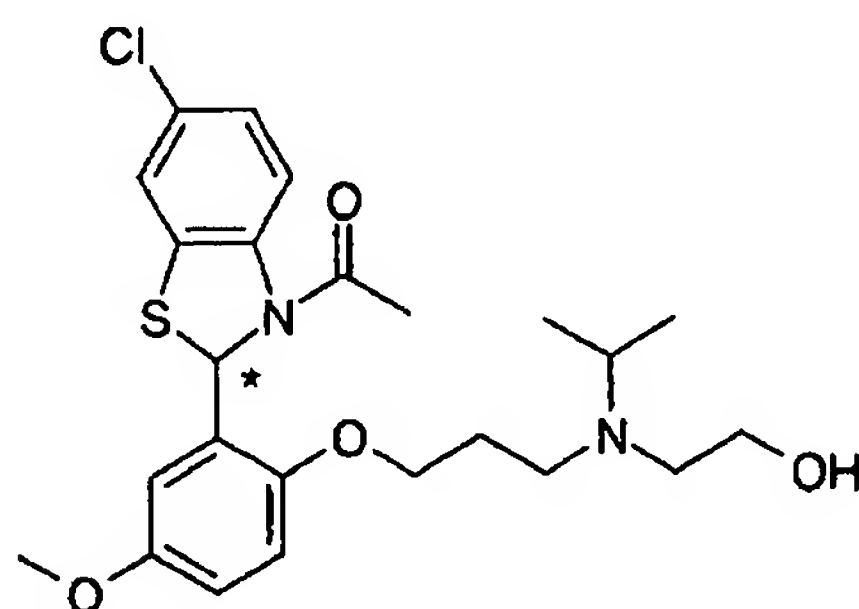




10

【0065】

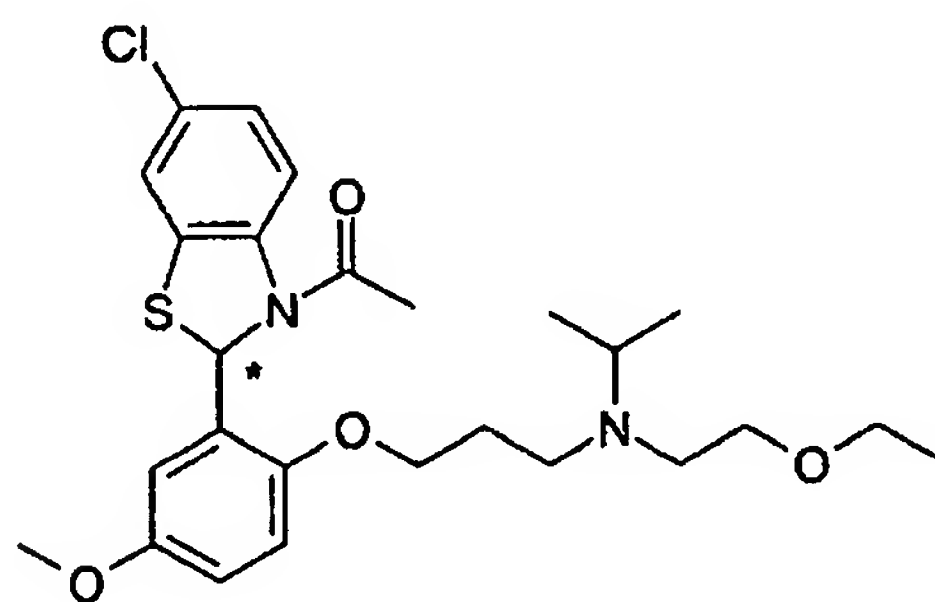
(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
【化20】



20

【0066】

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
【化21】

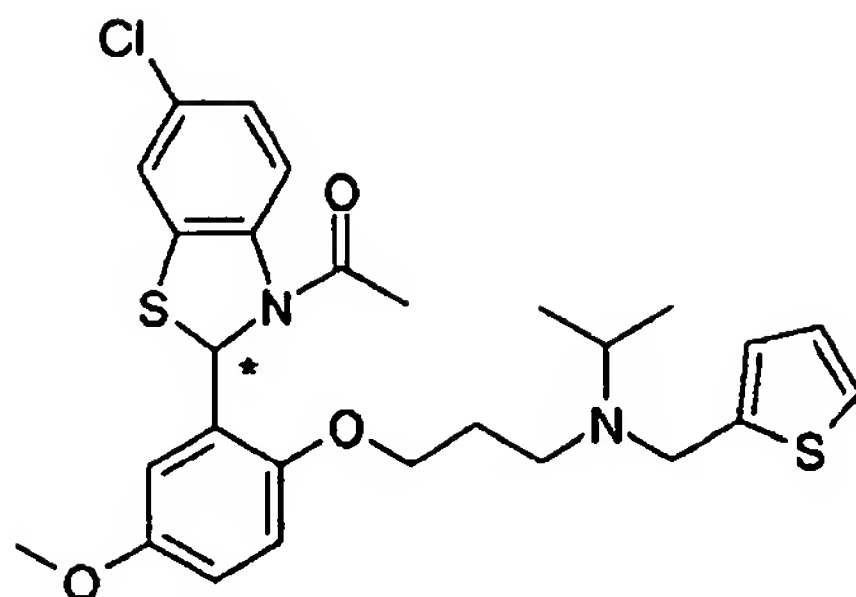


30

【0067】

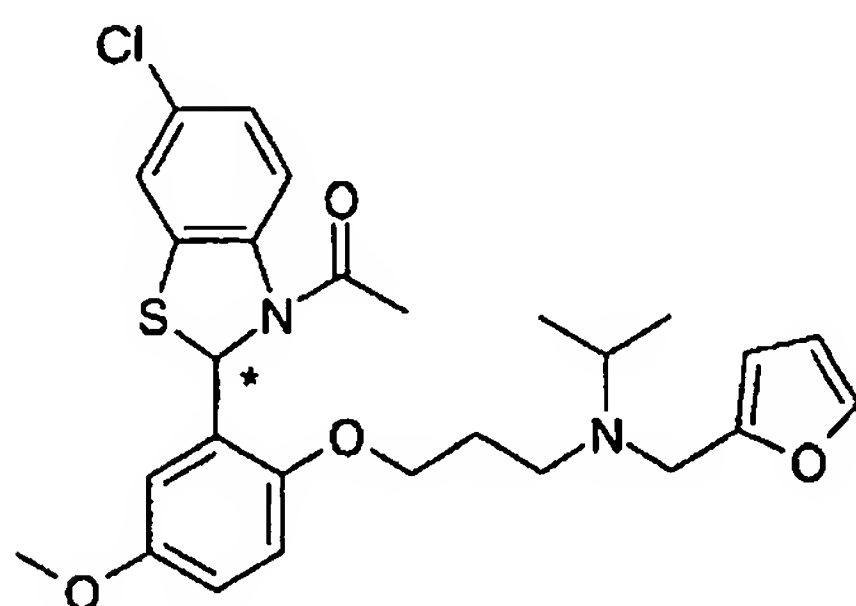
(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(チオフェン-2-イルメチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
【化22】

40



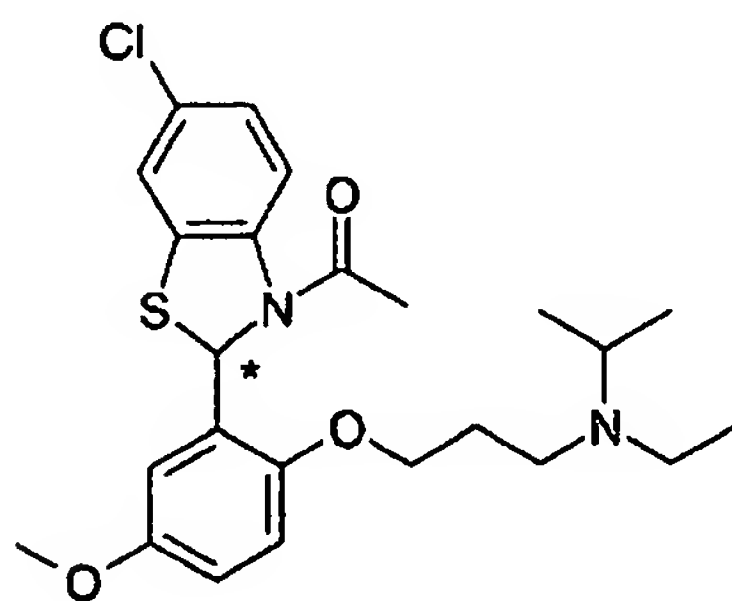
10

【0068】  
 (+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( フラン - 2 - イルメチル ) - N - イソプロピルアミノ ) プロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン  
 【化 2 3】



20

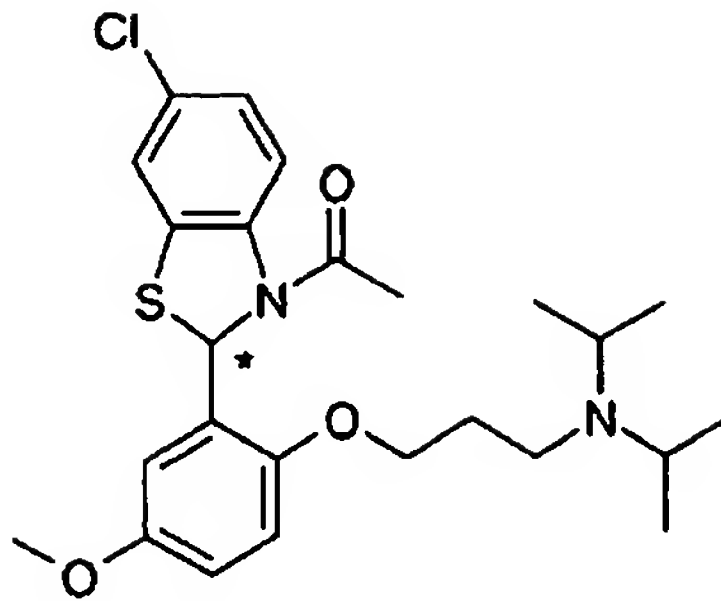
【0069】  
 (+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - エチル - N - イソプロピルアミノ ) プロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン  
 【化 2 4】



30

【0070】  
 (+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N , N - ジイソプロピルアミノ ) プロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン  
 【化 2 5】

40

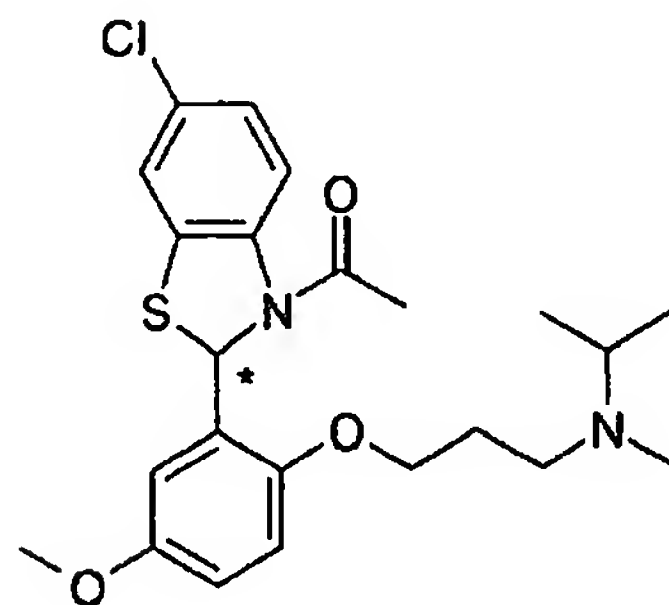


10

【0071】

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化26】

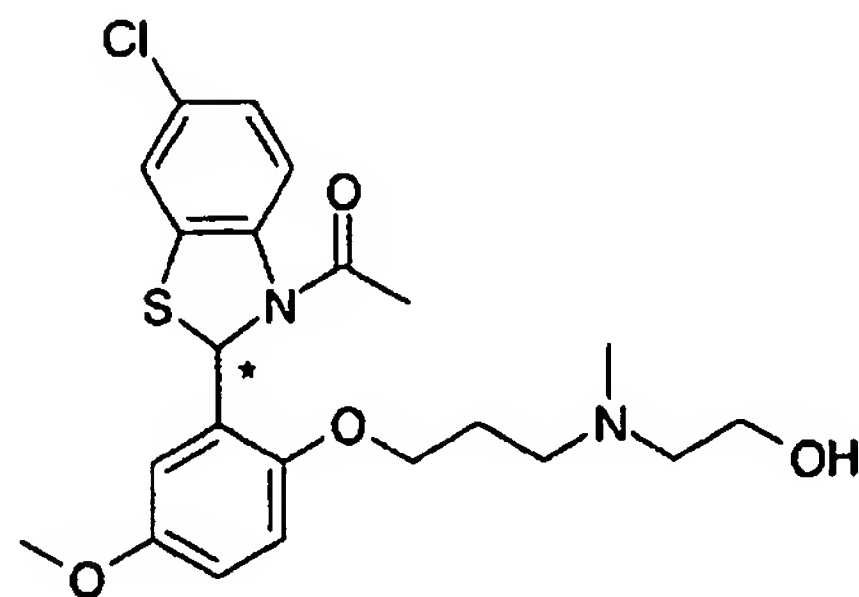


20

【0072】

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化27】



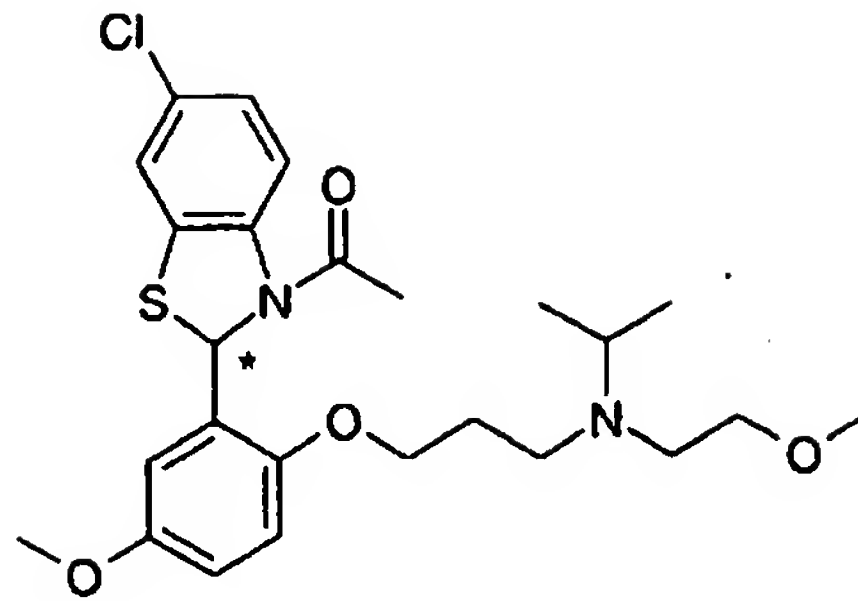
30

【0073】

(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

40

【化28】

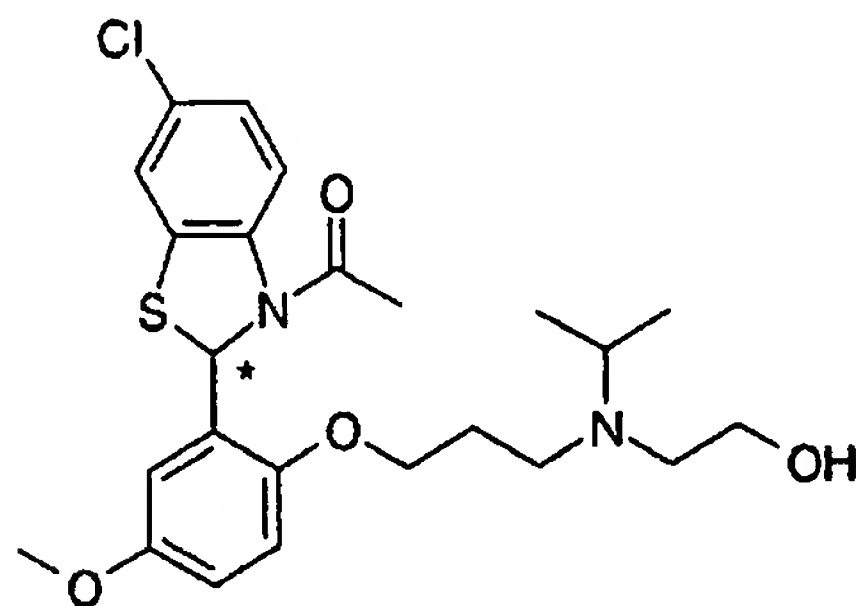


10

【0074】

(-) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - ヒドロキシエチル )  
- N - イソプロピルアミノ ) プロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン

【化29】

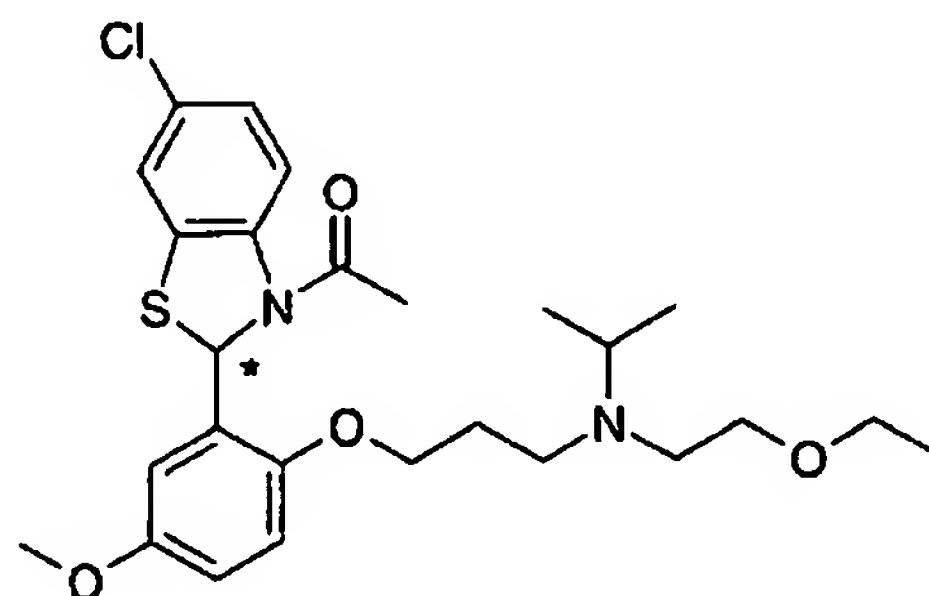


20

【0075】

(-) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - エトキシエチル ) -  
N - イソプロピルアミノ ) プロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン

【化30】



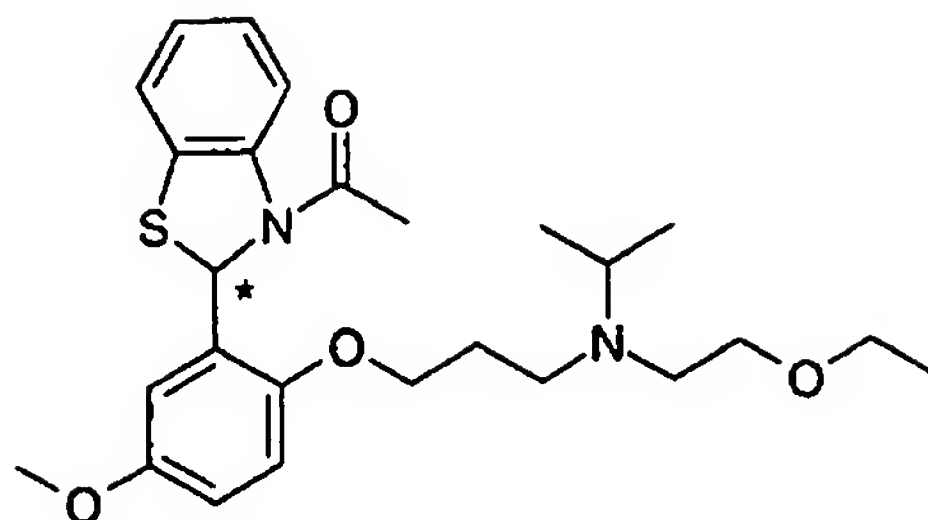
30

【0076】

(+) - 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - エトキシエチル ) - N - イソプロ  
ピルアミノ ) プロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン

40

【化31】

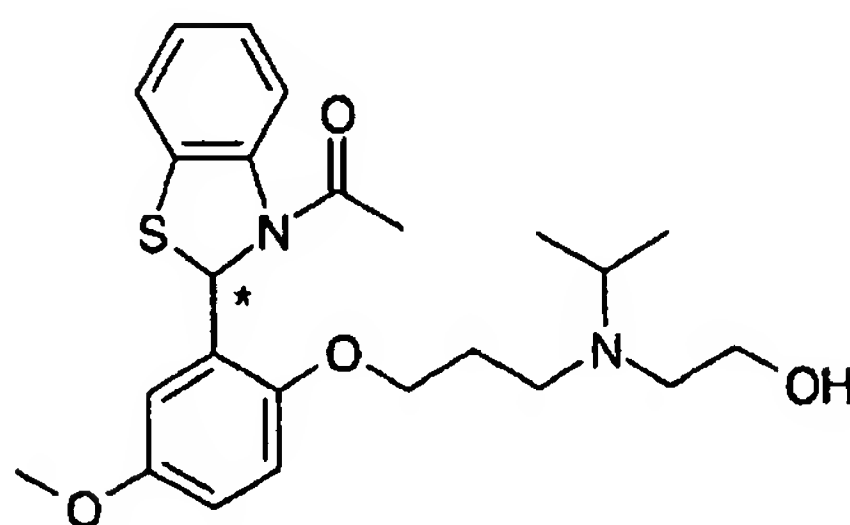


【0077】

10

(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化32】

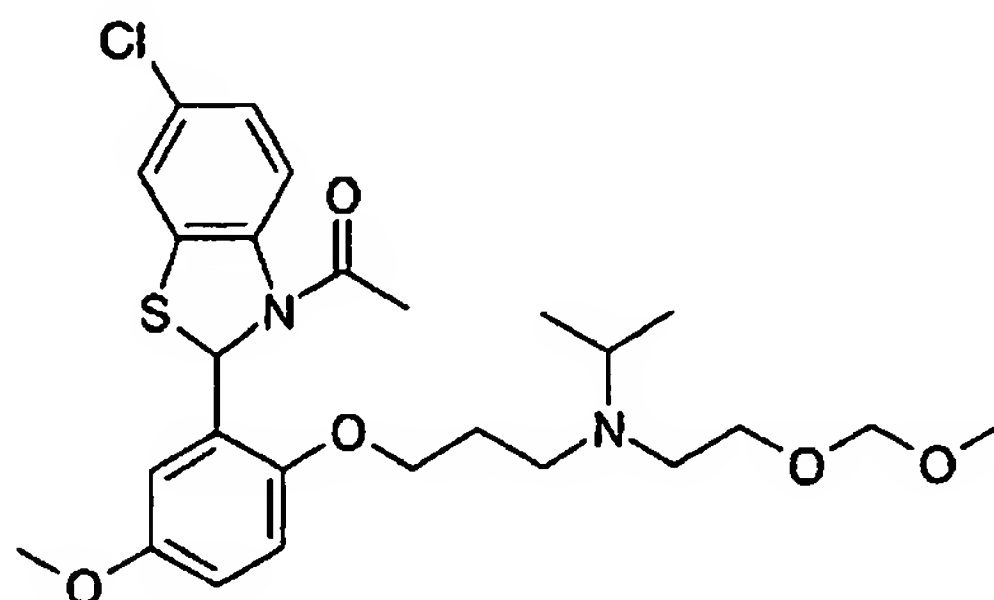


20

【0078】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-(2-メトキシメチルオキシエチル))アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化33】



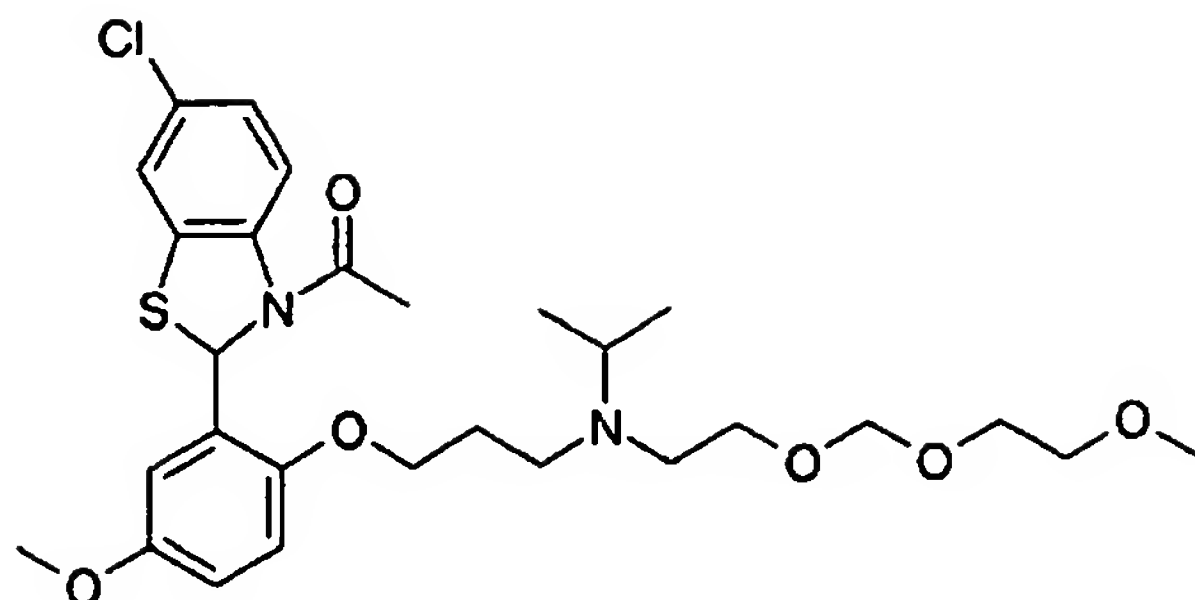
30

【0079】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

40

【化34】

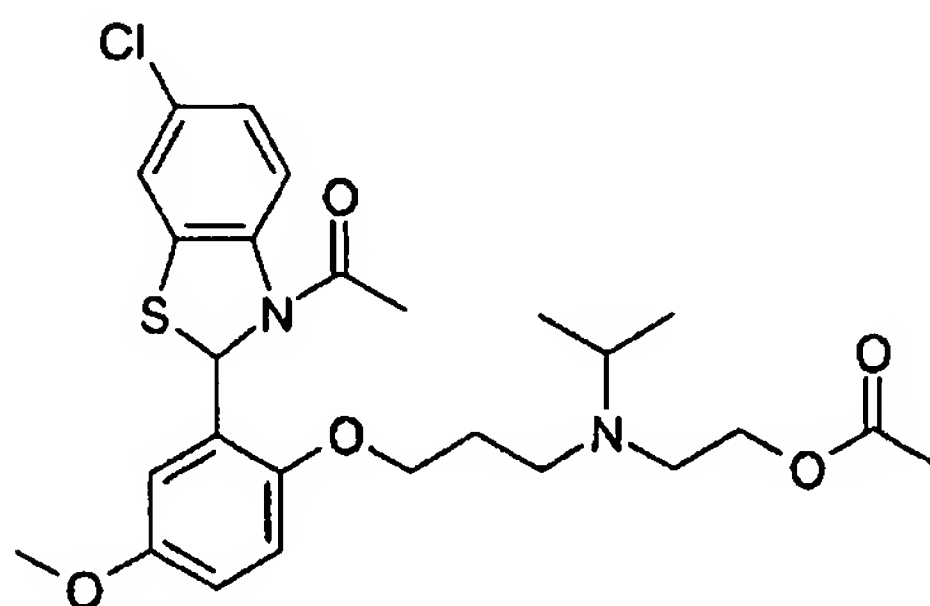


10

【0080】

2-[2-(3-(N-(2-acetoxyethyl)-N-isopropylamino)propoxy)-5-methoxyphenyl]-3-acetyl-6-chloro-2H-benzothiazole

【化35】

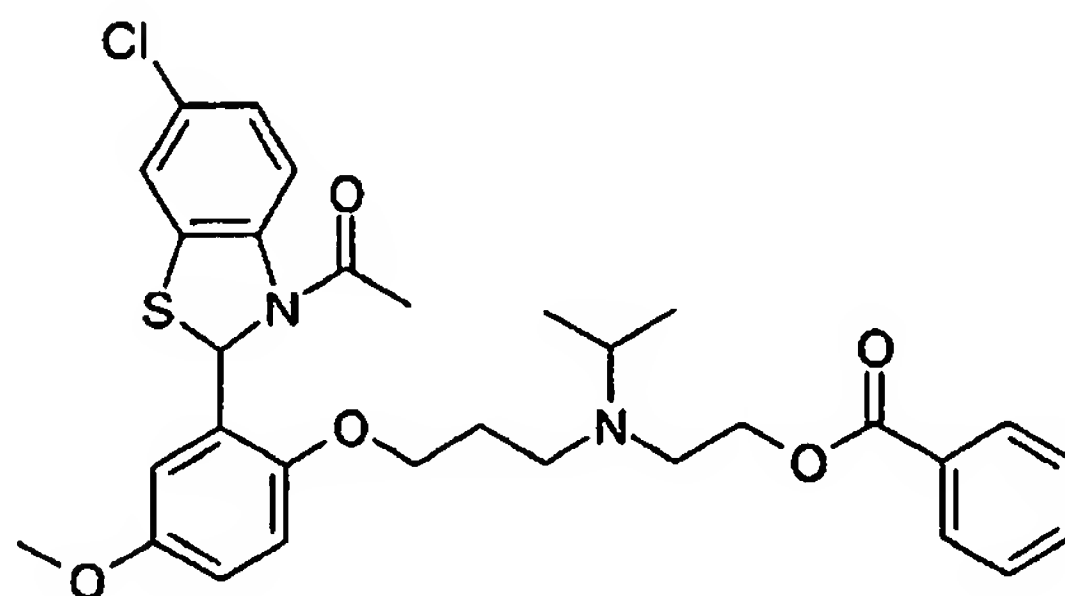


20

【0081】

3-acetyl-6-chloro-2-[2-(3-(N-isopropyl-N-(2-phenylcarboxyethyl)amino)propoxy)-5-methoxyphenyl]-2H-benzothiazole

【化36】



30

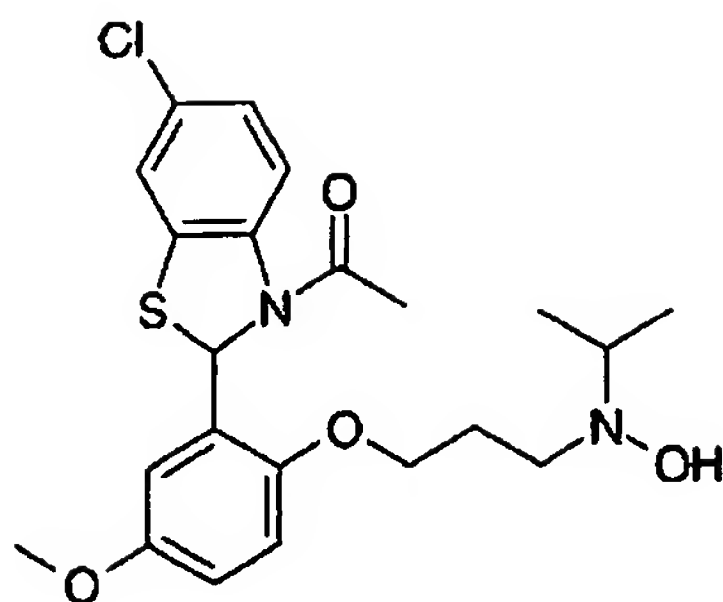
【0082】

3-acetyl-6-chloro-2-[2-(3-(N-hydroxy-N-isopropylamino)propoxy)-5-methoxyphenyl]-2H-benzothiazole

【化37】

40



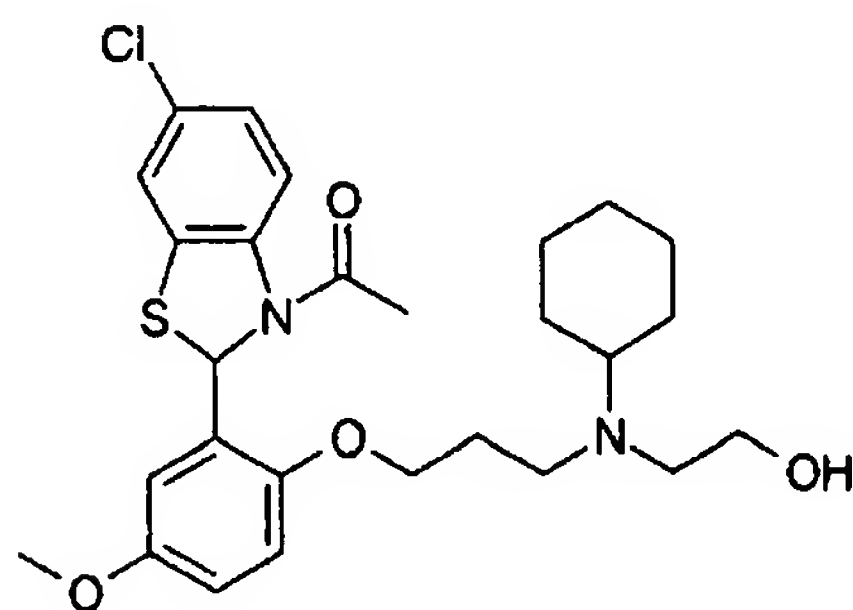


10

【0083】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロヘキシル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化38】

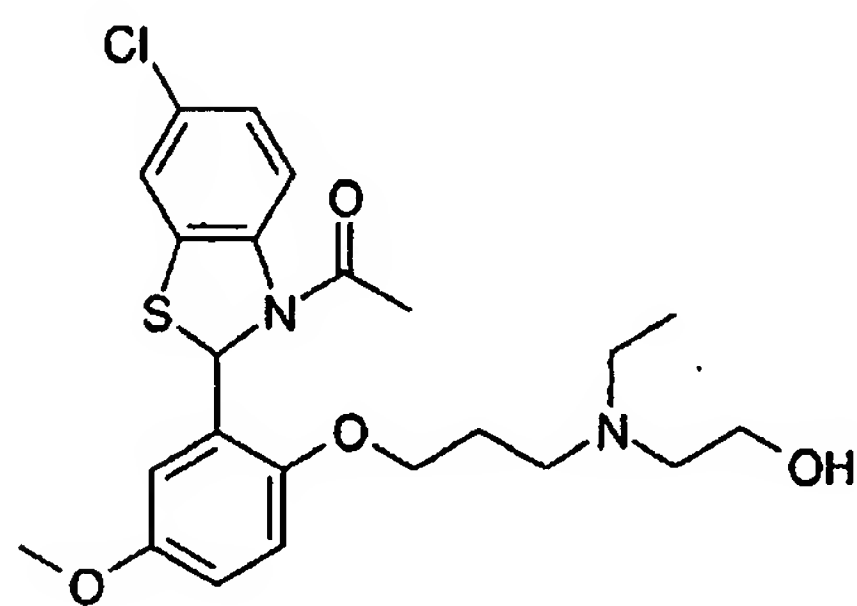


20

【0084】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化39】



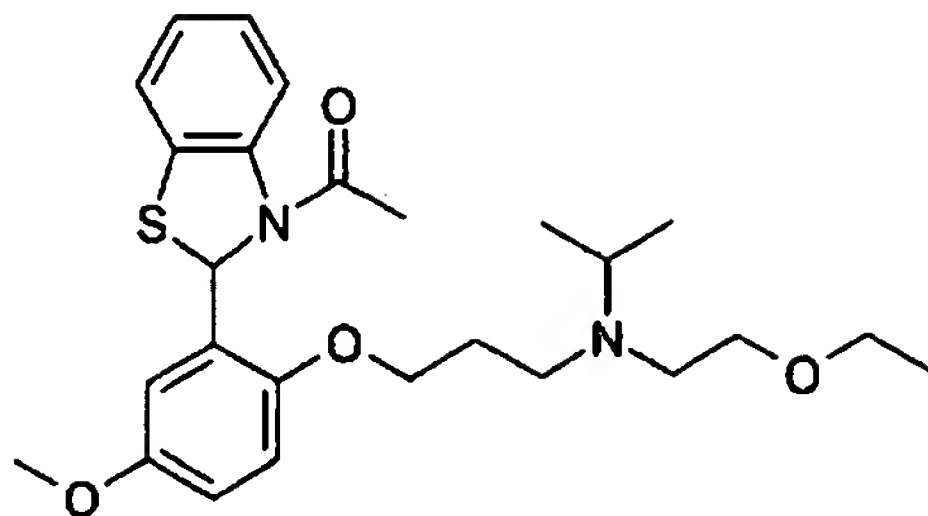
30

【0085】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

40

【化40】

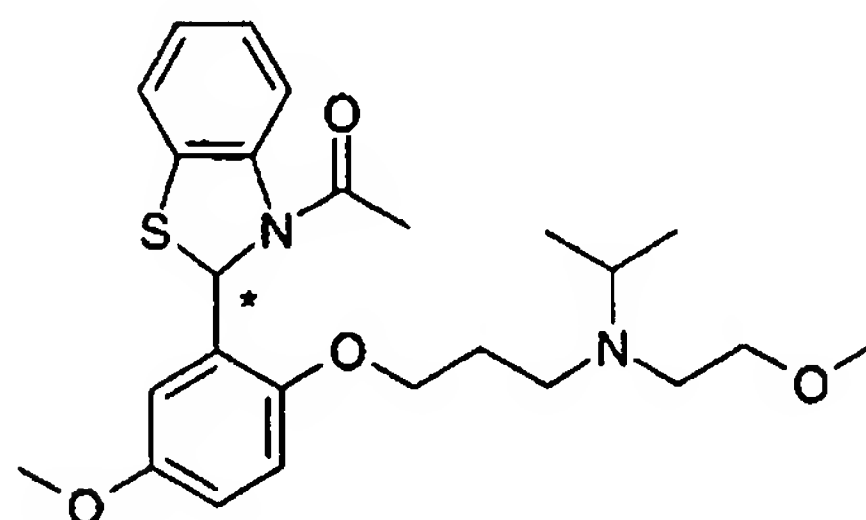


【0086】

10

(+) - 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - N - ( 2 - メトキシエチル ) アミノ ) プロキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン

【化41】



20

【0087】

式【III】で表される化合物の好ましい例としては、下記のもの挙げられる

(1) 一般式【III】で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類

$R^1$  : アシル基、

$R^2$  : 水素原子、

$R^3$  : アルコキシ基、

$R^4$  : アルキル基、

30

$R^4$  と  $R^5$  :  $R^4$  と  $R^5$  が結合してアルコキシ基またはアルコシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成してもよく、

$R^5$  : 水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または  $-A_2-R^6$ 、

$R^6$  : アルコキシ基、アルコシアルコキシ基またはアルコシアルコシアルコキシ基、

$A_1$  および  $A_2$  : 同一または異なってアルキレン基。

【0088】

(2) 一般式【III】で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類

$R^1$  : アシル基、

$R^2$  : ハロゲン原子、

40

$R^3$  : アルコキシ基、

$R^4$  がアルキル基、

$R^4$  と  $R^5$  :  $R^4$  と  $R^5$  が結合して水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されたピロリジン環を形成してもよく、

$R^5$  : 水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、または  $-A_2-R^6$ 、

$R^6$  : アルコキシ基、アルコシアルコキシ基またはアルコシアルコシアルコキシ基、

$A_1$  および  $A_2$  : 同一または異なってアルキレン基。

【0089】

(3) 一般式【III】で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類

50

$R^1$  : アシル基、  
 $R^2$  : 水素原子またはハロゲン原子、  
 $R^3$  : アルコキシ基、  
 $R^4$  : イソプロピル基、  
 $R^5$  :  $-A_2-R^6$ 、  
 $R^6$  : 水酸基若しくはそのエステル、  
 $A_1$  および  $A_2$  : 同一または異なってアルキレン基。

【0090】

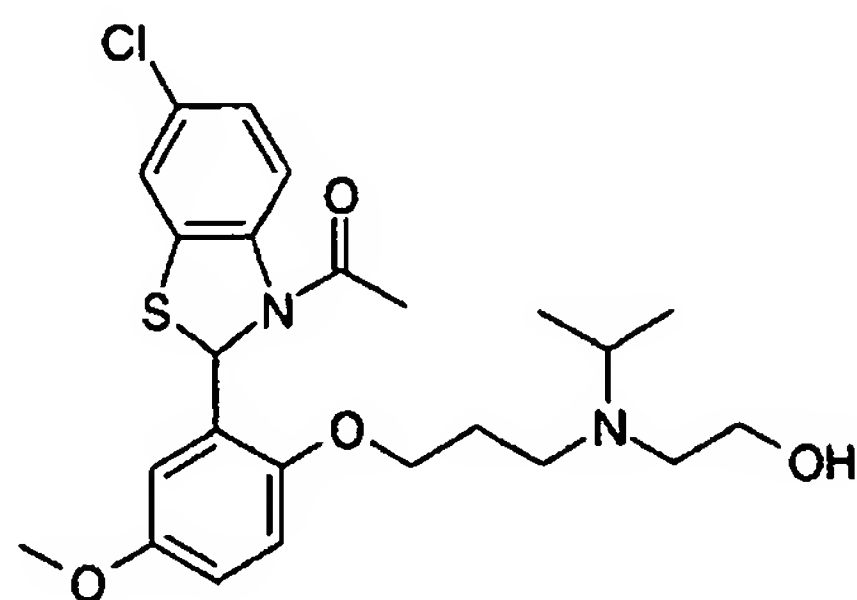
式【111】で表される化合物の特に好ましい具体例として、下記化合物およびその塩類が挙げられる。

10

【0091】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化42】

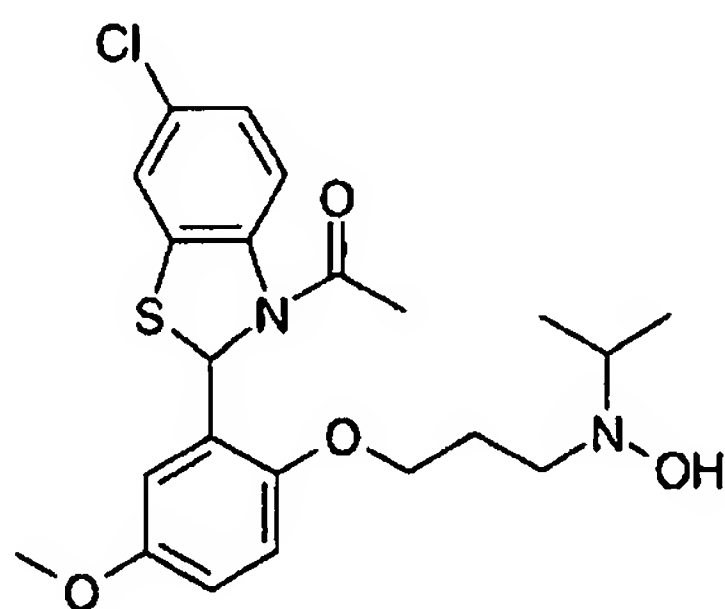


20

【0092】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化43】



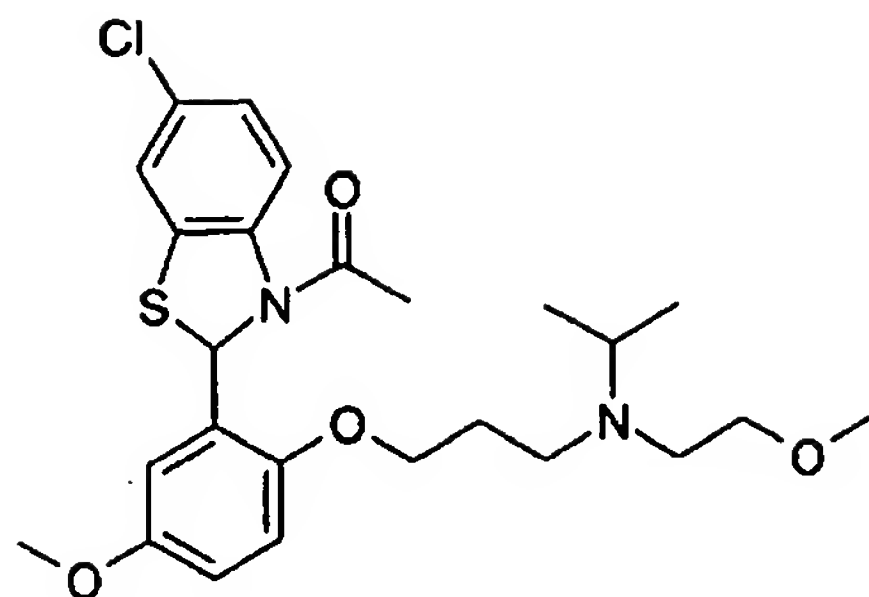
30

【0093】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

40

【化44】

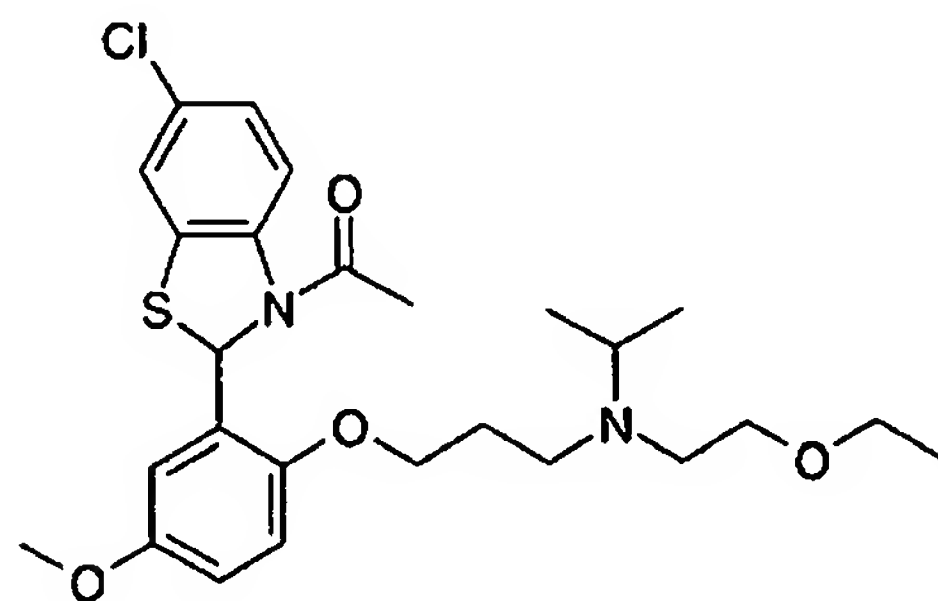


10

【0094】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソ  
プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化45】

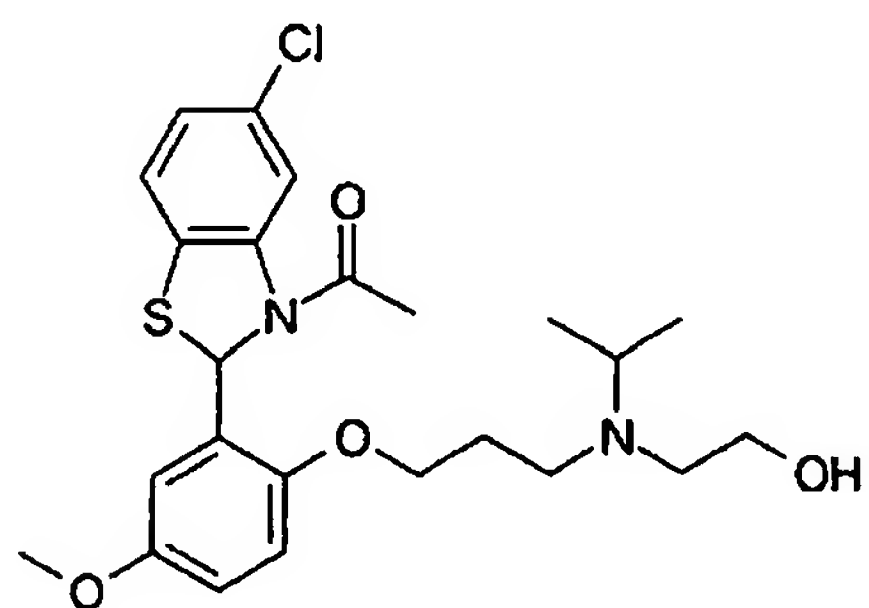


20

【0095】

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イ  
ソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化46】



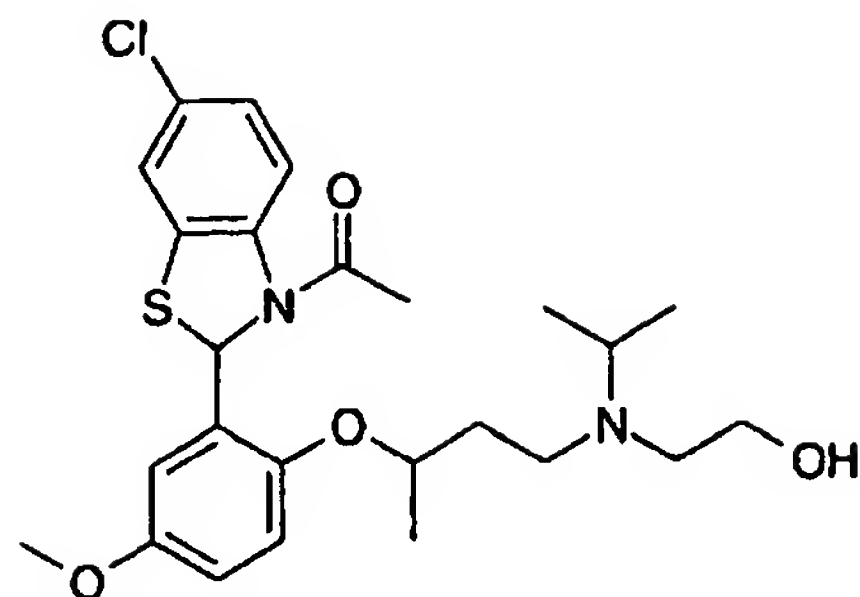
30

【0096】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イ  
ソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ  
ン

40

【化47】

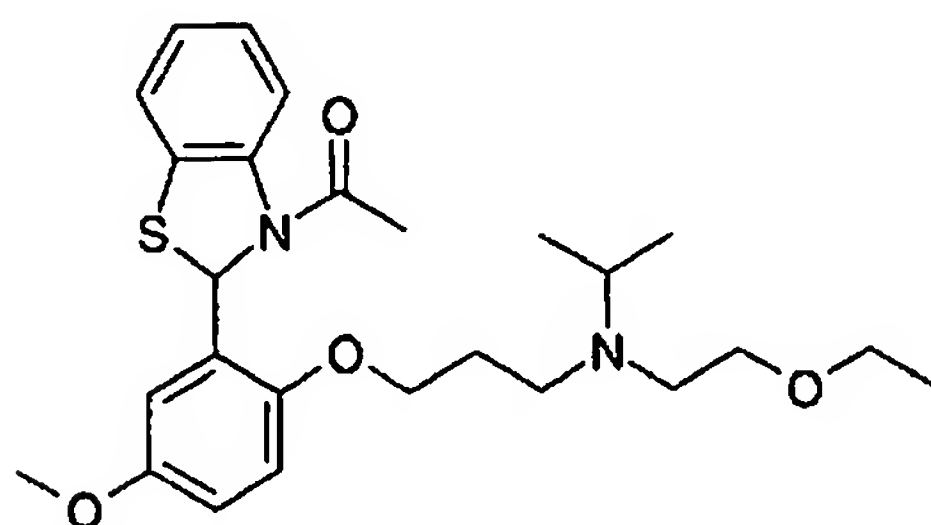


10

【0097】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化48】

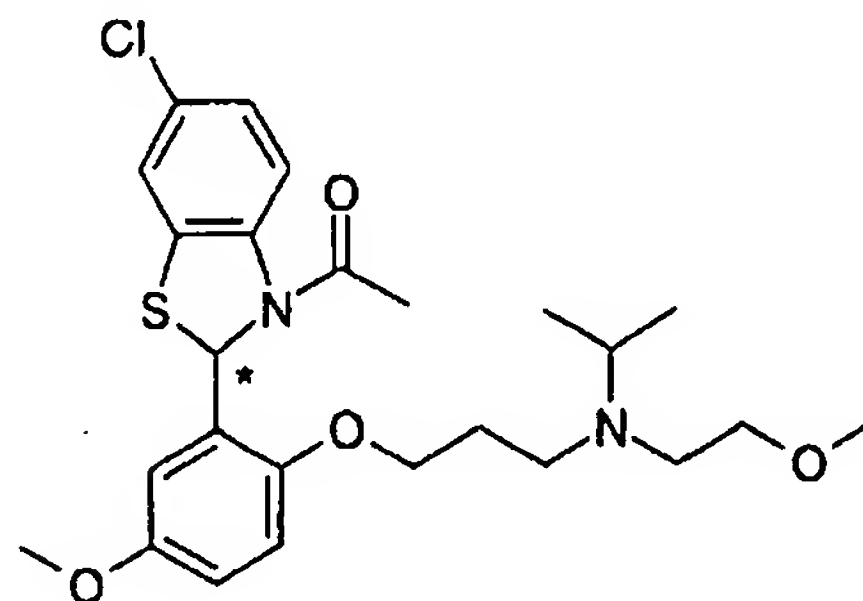


20

【0098】

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化49】



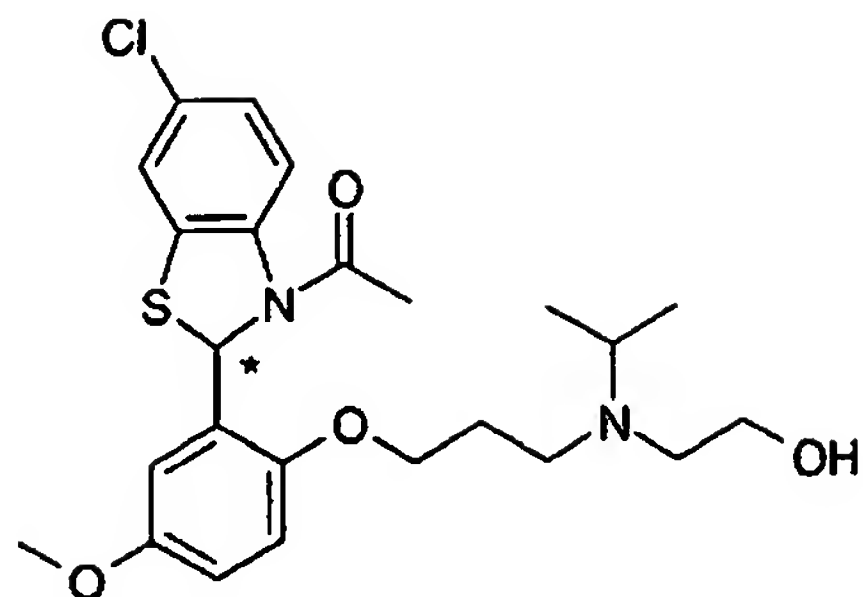
30

【0099】

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化50】

40

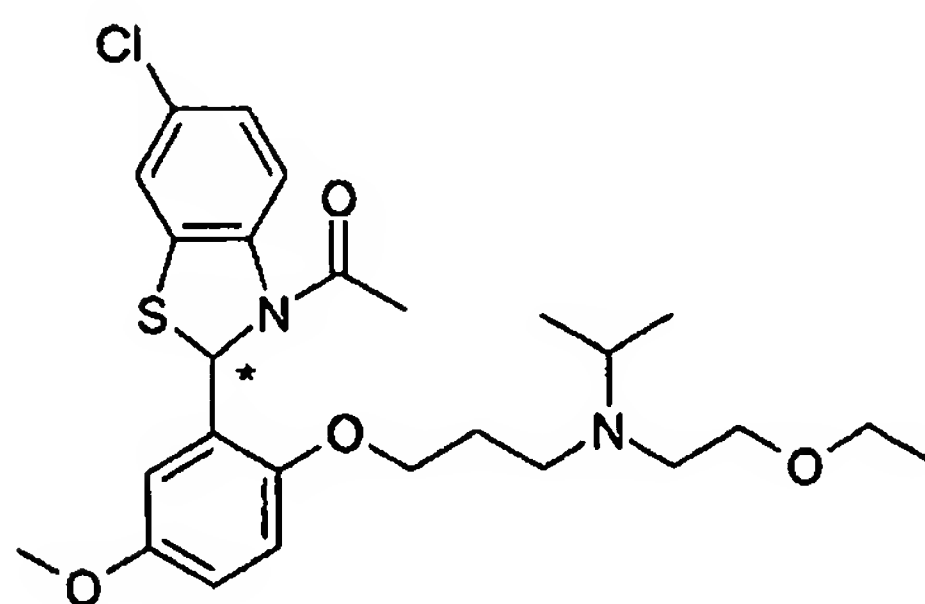


10

【0100】

(+)-3-acetyl-6-chloro-2-[2-(3-(N-(2-ethoxyethyl)-N-isopropylamino)propoxy)-5-methoxyphenyl]benzothiazoline

【化51】

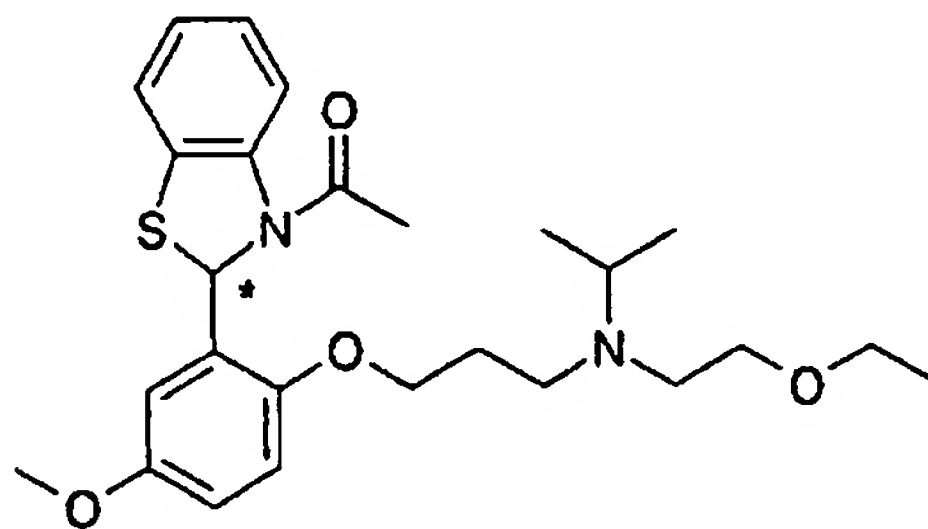


20

【0101】

(+)-3-acetyl-2-[2-(3-(N-(2-ethoxyethyl)-N-isopropylamino)propoxy)-5-methoxyphenyl]benzothiazoline

【化52】



30

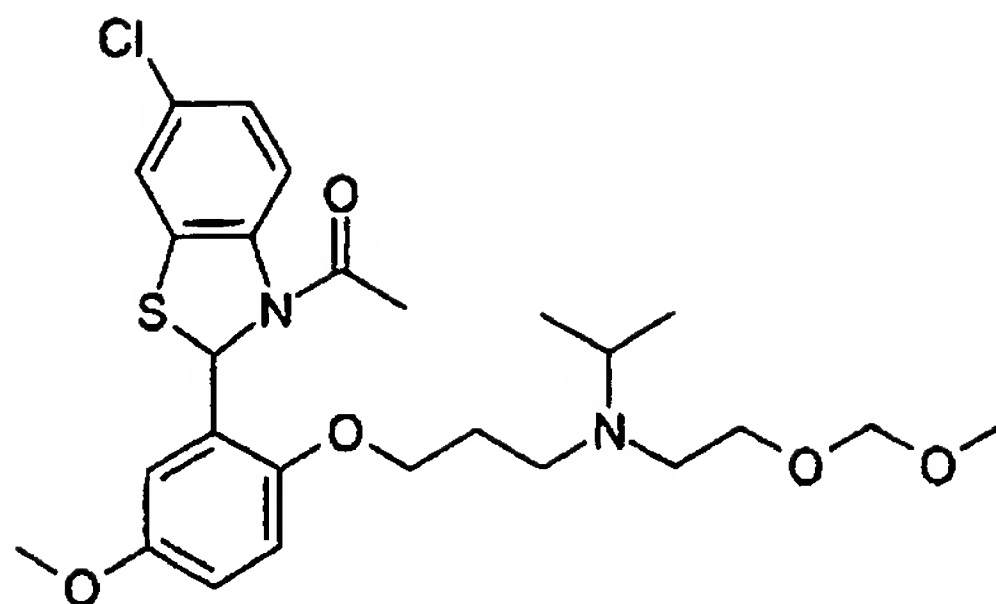
【0102】

3-acetyl-6-chloro-2-[2-(3-(N-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)amino)propoxy)-5-methoxyphenyl]benzothiazoline

40

【化53】



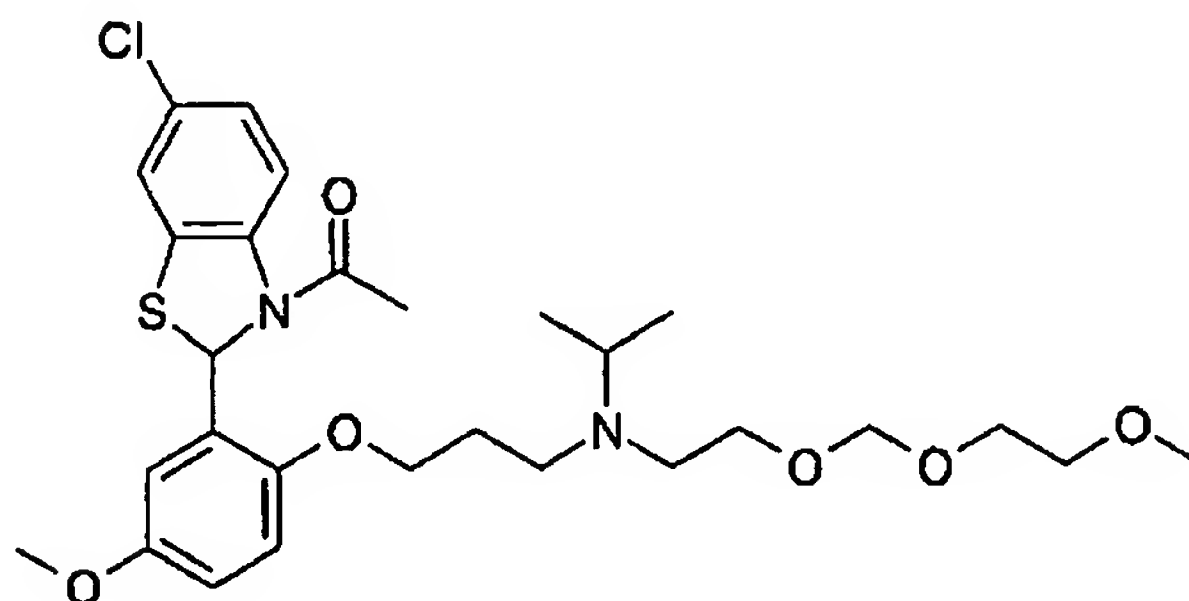


10

【0103】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化54】

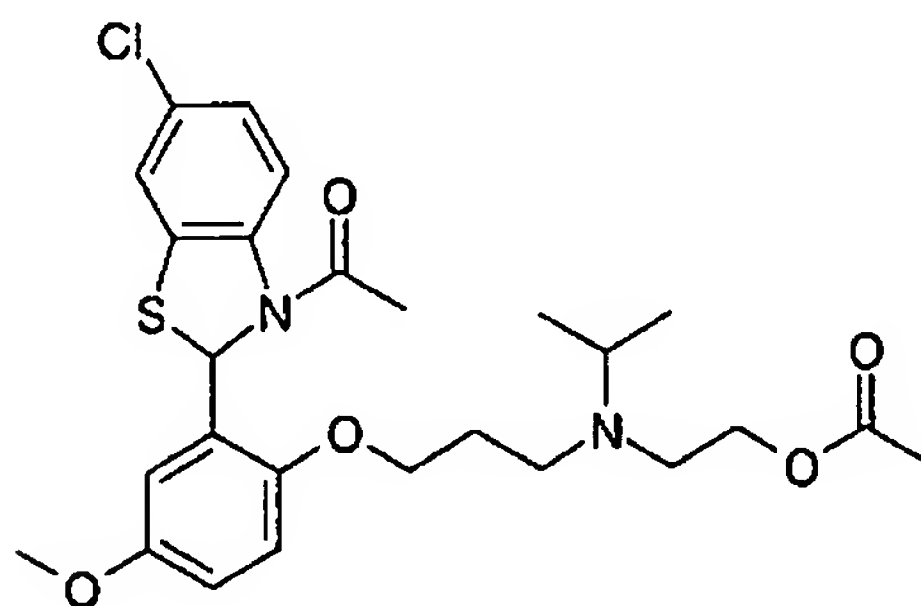


20

【0104】

2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン

【化55】



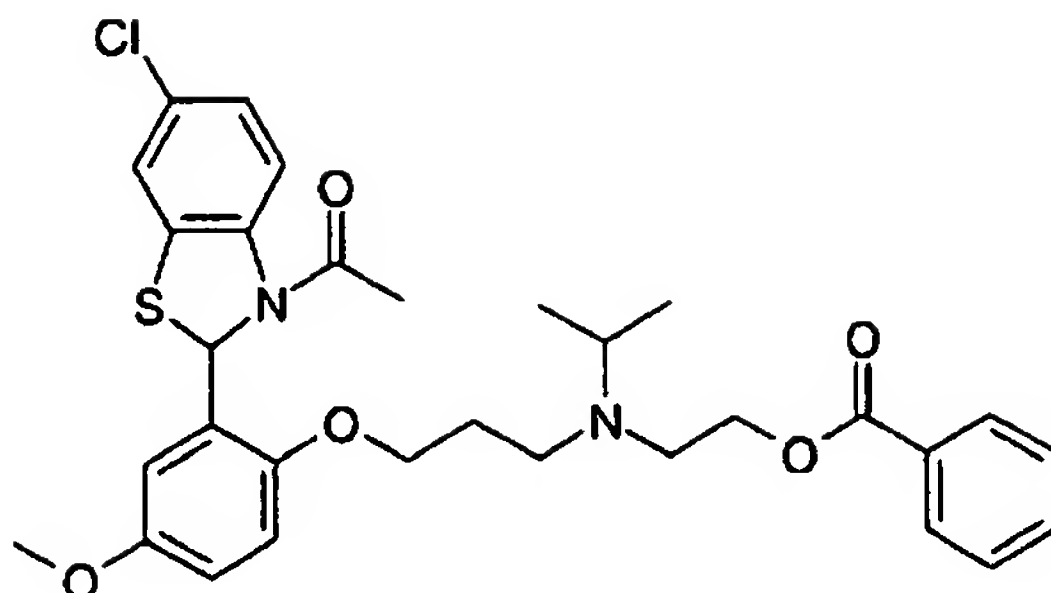
30

【0105】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-フェニルカルボキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

【化56】

40



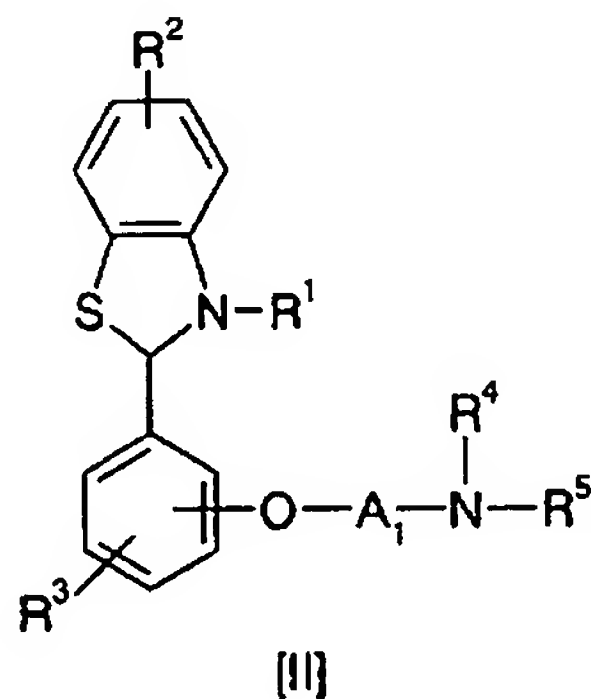
10

## 【0106】

本化合物は、特開昭58-46079、特開昭59-67276、特開昭60-139679または特開昭62-221679公報、の記載に基づいて製造することができるが、新規化合物の製造方法を下記に説明する。それらの化合物は下記の製造方法に限定されることなく、汎用されている種々の製造方法を用いて製造することもできる。尚、本化合物の詳細な製造方法については、後述の実施例（本化合物の製造例の項）で説明する。

## 【0107】

## 【化57】



20

## 【0108】

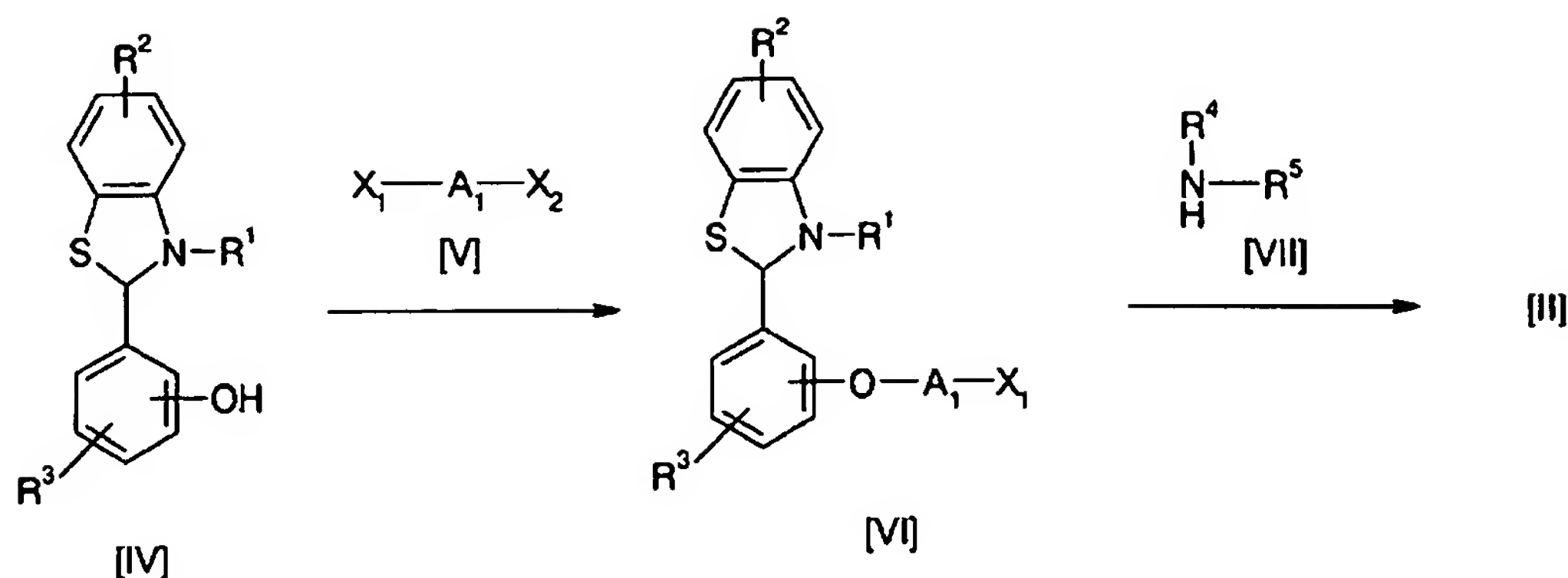
本化合物 [II] は、合成経路1に従い合成できる。すなわち、化合物 [IV] とハロゲン化アルキル [V] をジメチルホルムアミド (DMF) 等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃から80℃の範囲で、30分から24時間反応させて化合物 [VI] を合成した後、ついで、化合物 [VI] とアミン誘導体 [VII] をDMF等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下、室温から80℃の範囲で、30分から24時間反応させることで、本化合物 [II] を得ることができる。

30

## 【0109】

## 合成経路1

## 【化58】



10

## 【0110】

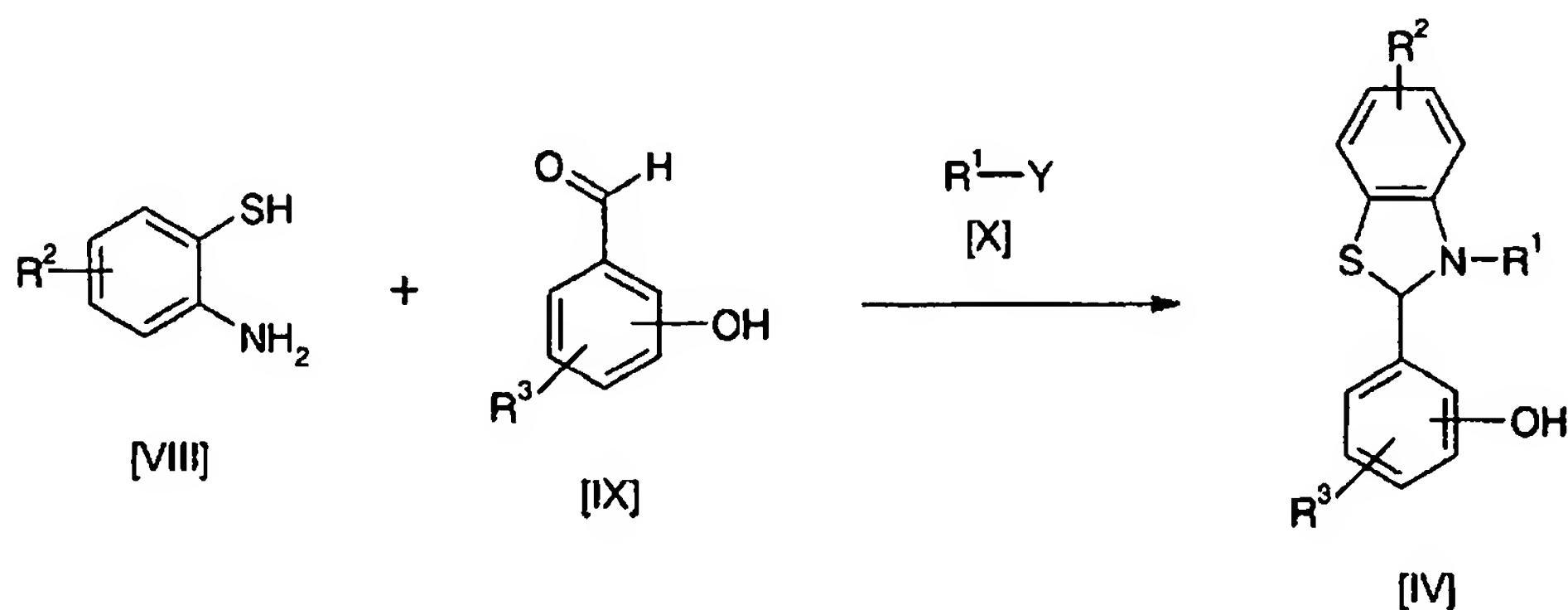
上記の化合物 [IV] は、合成経路2に従い合成できる。すなわち、アミノチオフェノール誘導体 [VII] とアルデヒド誘導体 [IX] をトルエン等の有機溶媒中、室温から80℃で、30分から24時間反応させた後、ベンゾチアゾリン環の窒素原子をN-アセチルイミダゾール等のR<sup>1</sup>導入活性体 [X] によりアシル化することで、化合物 [IV] を得ることができる。

## 【0111】

合成経路2

【化59】

20



30

## 【0112】

また、化合物 [IV] は、合成経路3に従い光学分割でき、それぞれの光学活性体を合成することができる。すなわち、化合物 [IV] とカルボン酸誘導体 [XI] を、DMF等の有機溶媒中、ジメチルアミノピリジン等の触媒存在下、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて脱水縮合させることで化合物 [XII] を得た後、得られた化合物 [XII] をエタノール等の溶媒を用いて分別結晶化することで、ジアステレオマーの関係にある光学活性体 [XII-A] および光学活性体 [XII-B] を得ることができる。さらに光学活性体 [XII-A] および光学活性体 [XII-B] をそれぞれアルカリ加水分解することで、旋光性がプラスを示す光学活性体 [IV-A] および旋光性がマイナスを示す光学活性体 [IV-B] を得ることができる。これら化合物

40

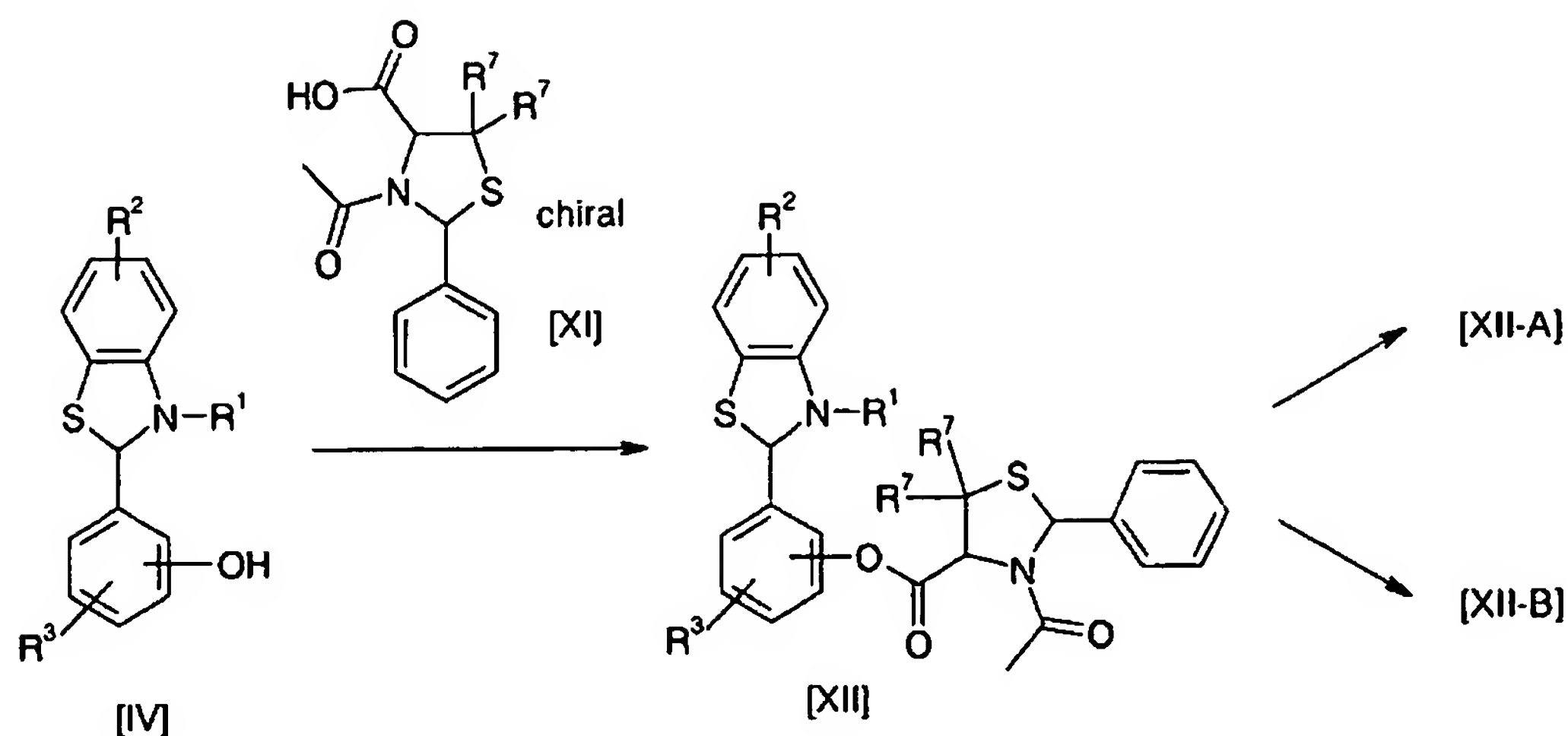
[IV-A] および化合物 [IV-B] を、合成経路1で示した方法の出発物質として用いることで、光学異性体の関係にある化合物 [VI-A] と化合物 [VI-B] を得ることができる。また、式で示されるアミン誘導体と反応させることにより、光学活性体である式 [II-A] と式 [II-B] で示される化合物をそれぞれ得ることができる。

## 【0113】

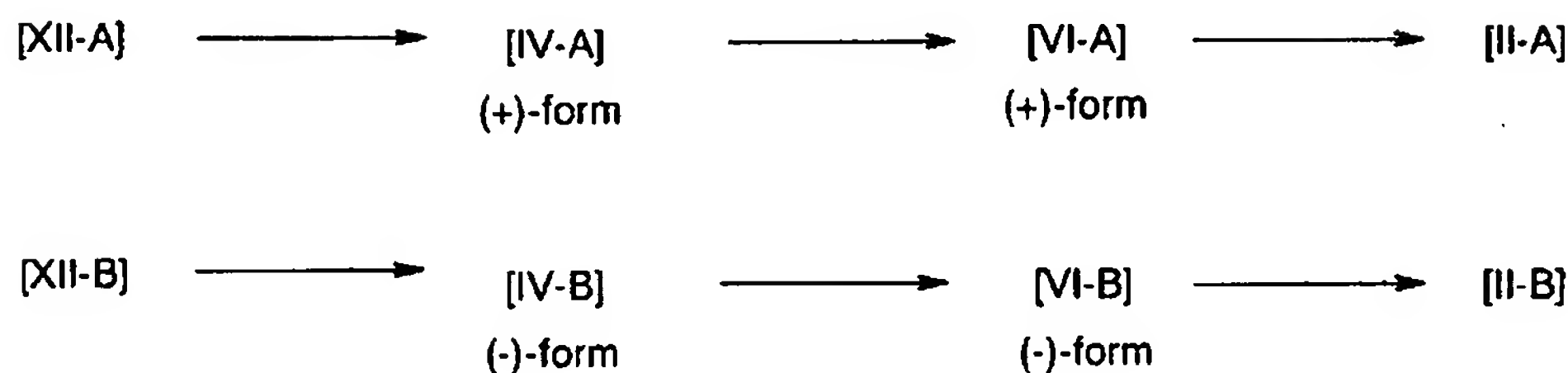
合成経路3

50

## 【化 6 0】



10



20

## 【0114】

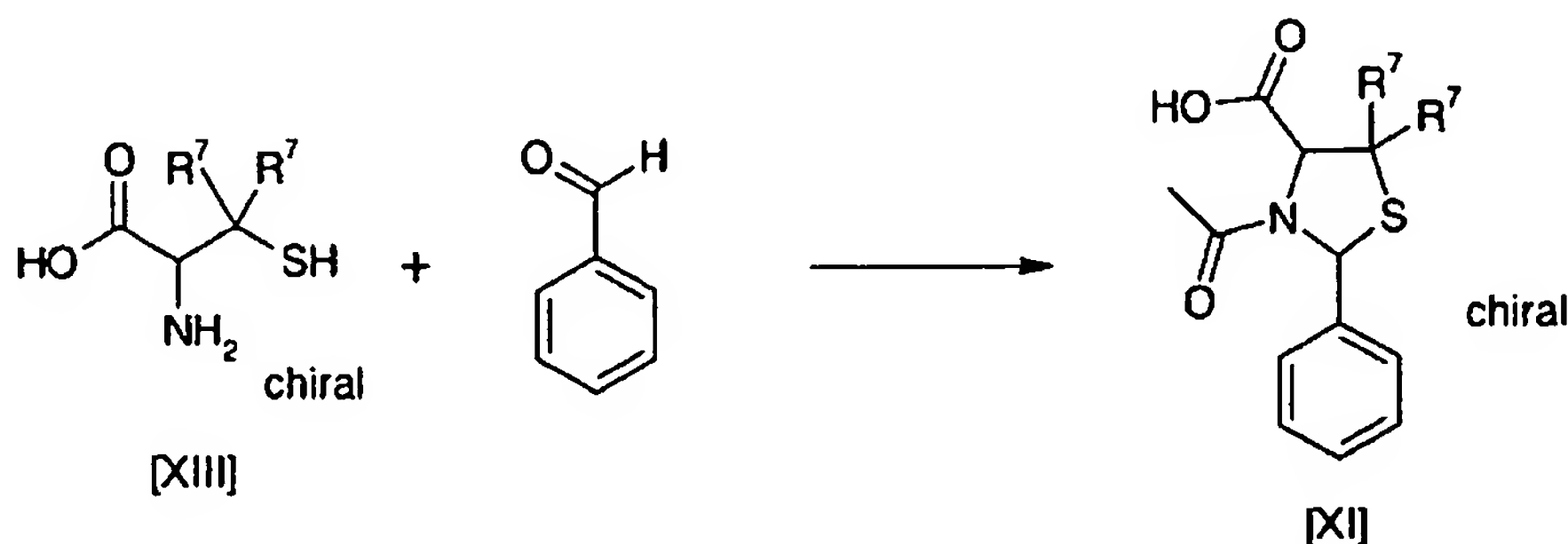
上記の合成経路 3 で用いたカルボン酸誘導体 [XI] は、合成経路 4 により合成できる。すなわち、光学活性なアミノチオール誘導体 [XIII] を水等の溶媒中、ベンズアルデヒドと 0℃ から室温で、1 時間から 24 時間反応させた後、得られる結晶を水等の溶媒中、無水酢酸等の存在下、室温から 80℃ で、30 分から 12 時間反応させることで、カルボン酸誘導体 [XI] を得ることができる。

30

## 【0115】

合成経路 4

## 【化 6 1】



40

## 【0116】

上記の合成経路 1 で用いたアミン誘導体 [VII] は、文献 (特開 2000-344821、Tetrahedron 1996, 52, (10), 3473-86、J. Med. Chem. 1973, 16, 736-9、J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1582) に記載の方法、合成経路 5、合成経路 6、合成経路 7

50

、合成経路 8 または合成経路 9 に従い合成できる。

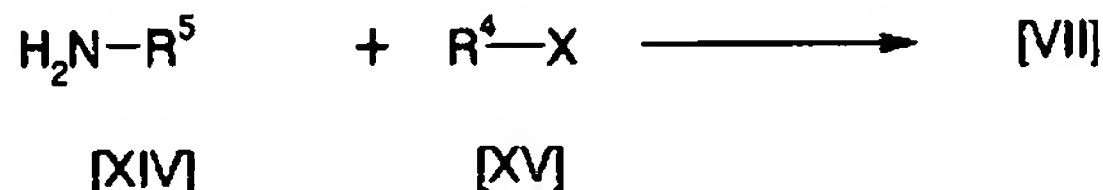
【0117】

すなわち、合成経路 5 においては、化合物 [XIV] とハロゲン化アルキルを DMF 等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、室温から 80℃で、30分から24時間反応させることで、アミン誘導体 [VII] を得ることができる。

【0118】

合成経路 5

【化 6 2】



10

【0119】

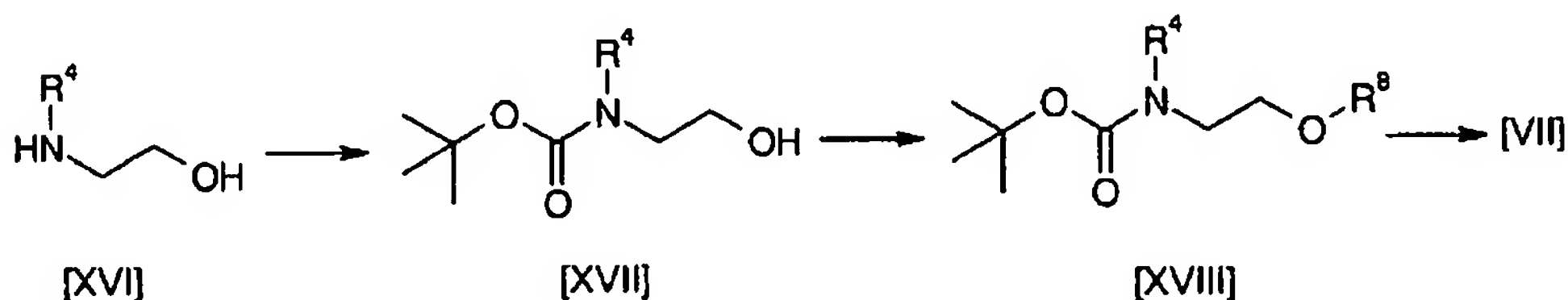
合成経路 6 においては、化合物 [XVI] と二炭酸ジブチルをテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、0℃から室温で、30分から24時間反応させ、得られる化合物 [XVII] とハロゲン化アルキルを DMF 等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、0℃から室温で、30分から24時間反応させた後、得られた化合物 [XVIII] を塩化水素酢酸エチル溶液等で脱保護することでアミン誘導体 [VII] を得ることができる。

20

【0120】

合成経路 6

【化 6 3】



30

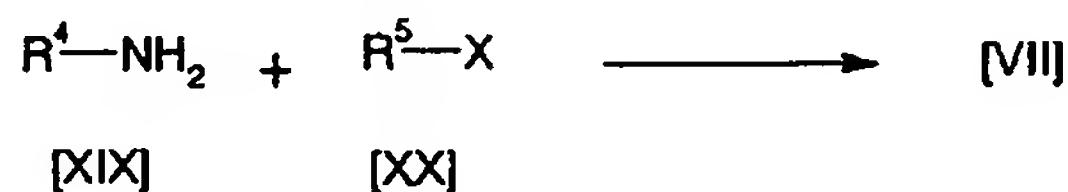
【0121】

合成経路 7 においては、化合物 [XIX] と化合物 [XX] を DMF 等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、室温から 80℃で30分から24時間反応させることでアミン誘導体 [VII] を得ることができる。

【0122】

合成経路 7

【化 6 4】



40

【0123】

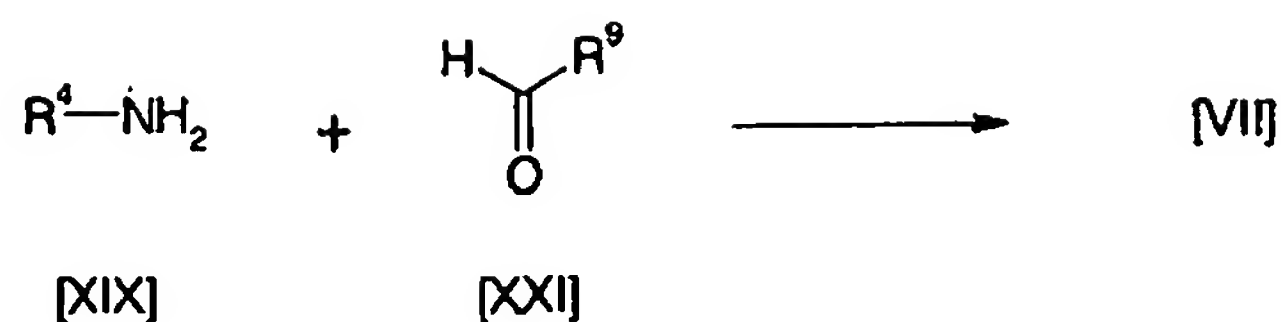
合成経路 8 においては、アミン誘導体 [XIX] とアルデヒド誘導体 [XXI] をベンゼン等の有機溶媒中、無水硫酸ナトリウム等の存在下、室温から 60℃で、1時間から24時間反応させた後、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤により還元することでアミン誘導体 [VII] を得ることができる。

【0124】

合成経路 8

50

【化 6 5】



【0125】

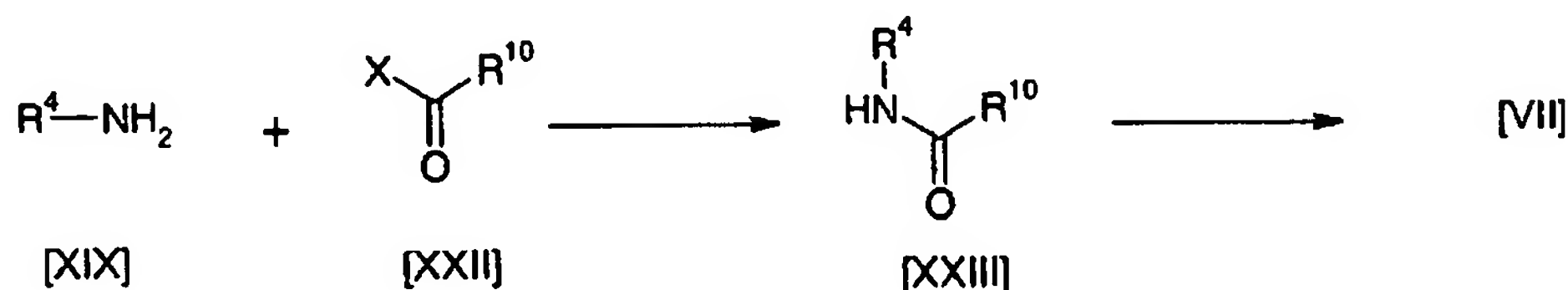
合成経路 9 においては、アミン誘導体 [XIX] とカルボニル化合物 [XXI] を塩化メチレン等の有機溶媒中、N-メチルモルホリン等の塩基存在下、0℃から室温で 30 分から 24 時間反応させた後、得られたアミド化合物 [XXII] をジエチルエーテル等の有機溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤により、0℃から 40℃で、30 分から 24 時間反応させることでアミン誘導体 [VII] を得ることができる。

10

【0126】

合成経路 9

【化 6 6】



20

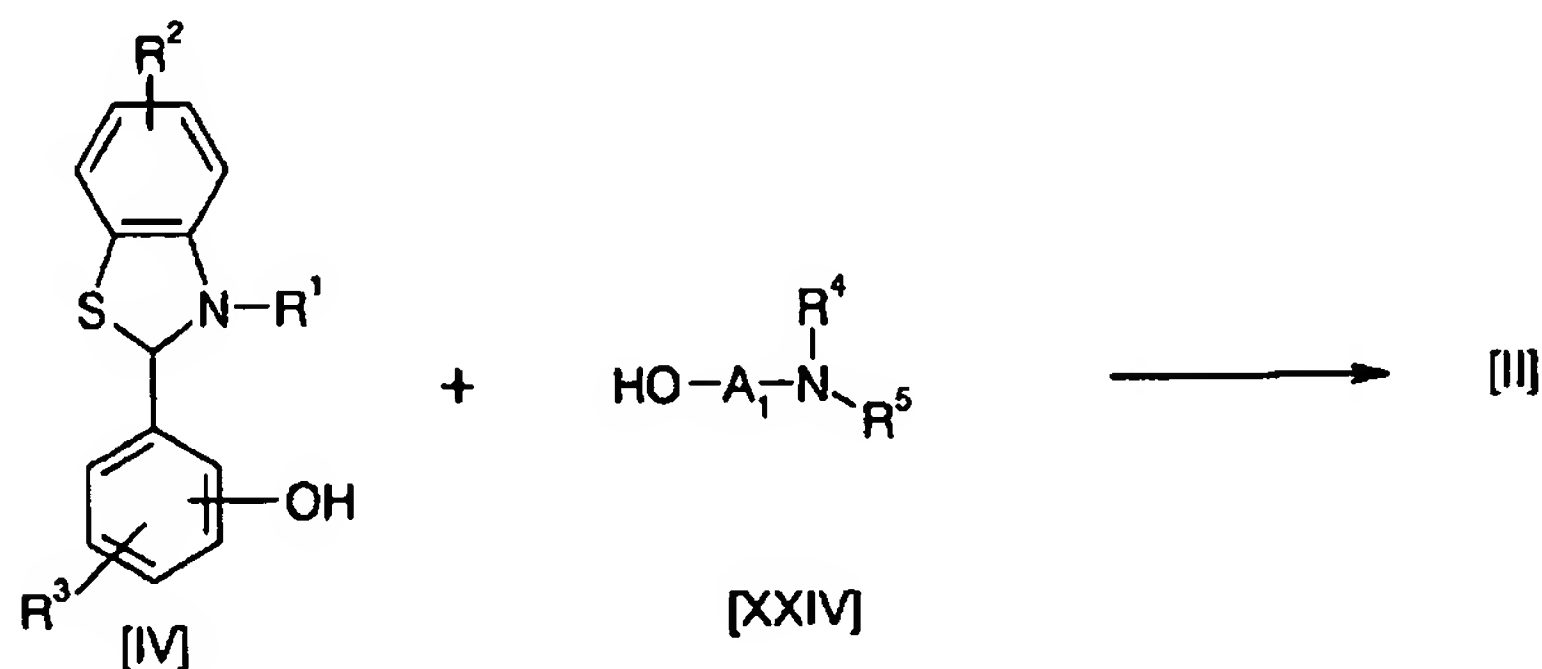
【0127】

本発明の化合物 [I] は、合成経路 2 とは別の合成経路 10 に従い合成することもできる。すなわち、化合物 [IV] とアルコール誘導体 [XXIV] をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の縮合剤存在下、0℃から 40℃で、30 分から 24 時間反応させることで化合物 [I] を得ることができる。

【0128】

合成経路 10

【化 6 7】



40

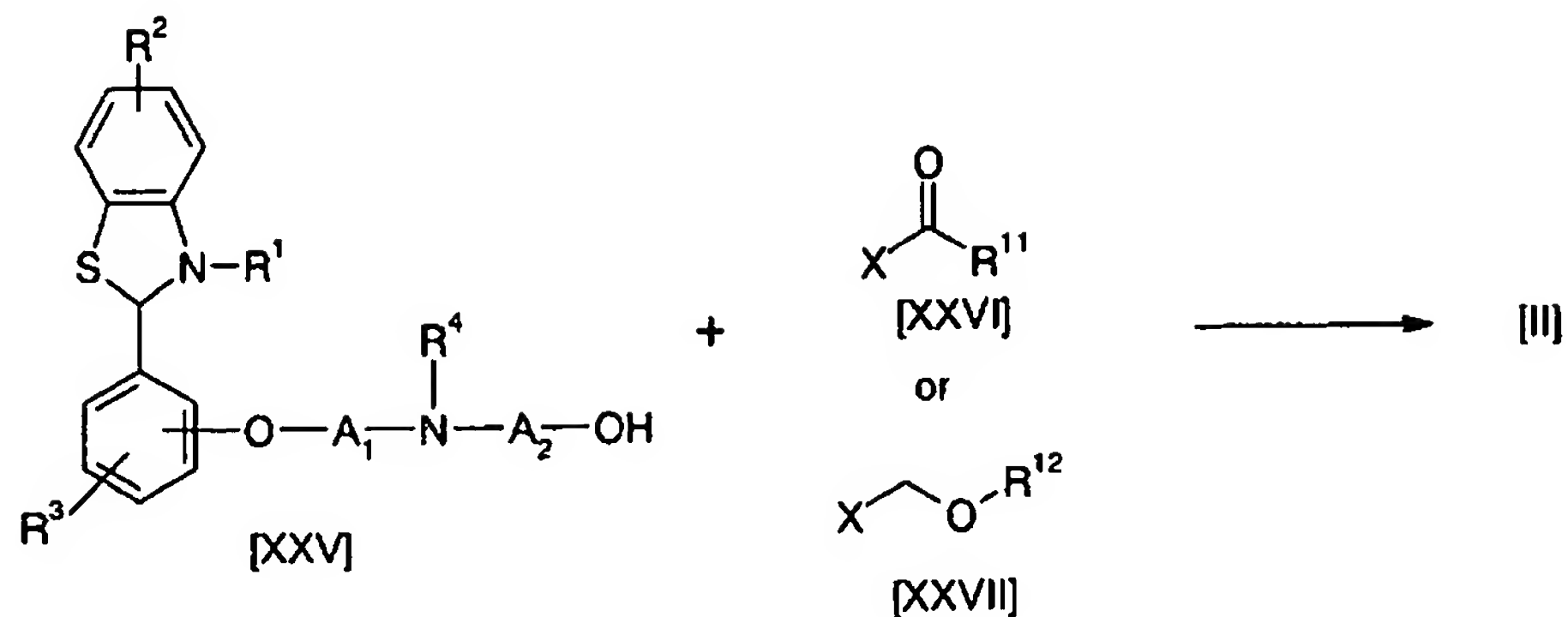
【0129】

本発明の化合物 [I] は、合成経路 2 とは別の合成経路 11 に従い合成することもできる。すなわち、化合物 [XXV] (合成経路 1 で合成される化合物 [III] に含まれる化合物) と酸ハロゲン化物 [XXVI] 又はアルキルハロゲン化物 [XXVII] を塩化メチレン等の有機溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、0℃から 40℃で、30 分から 24 時間反応させることで化合物 [I] を得ることができる。

【0130】

50

合成経路 1 1  
【化 6 8】



10

## 【0131】

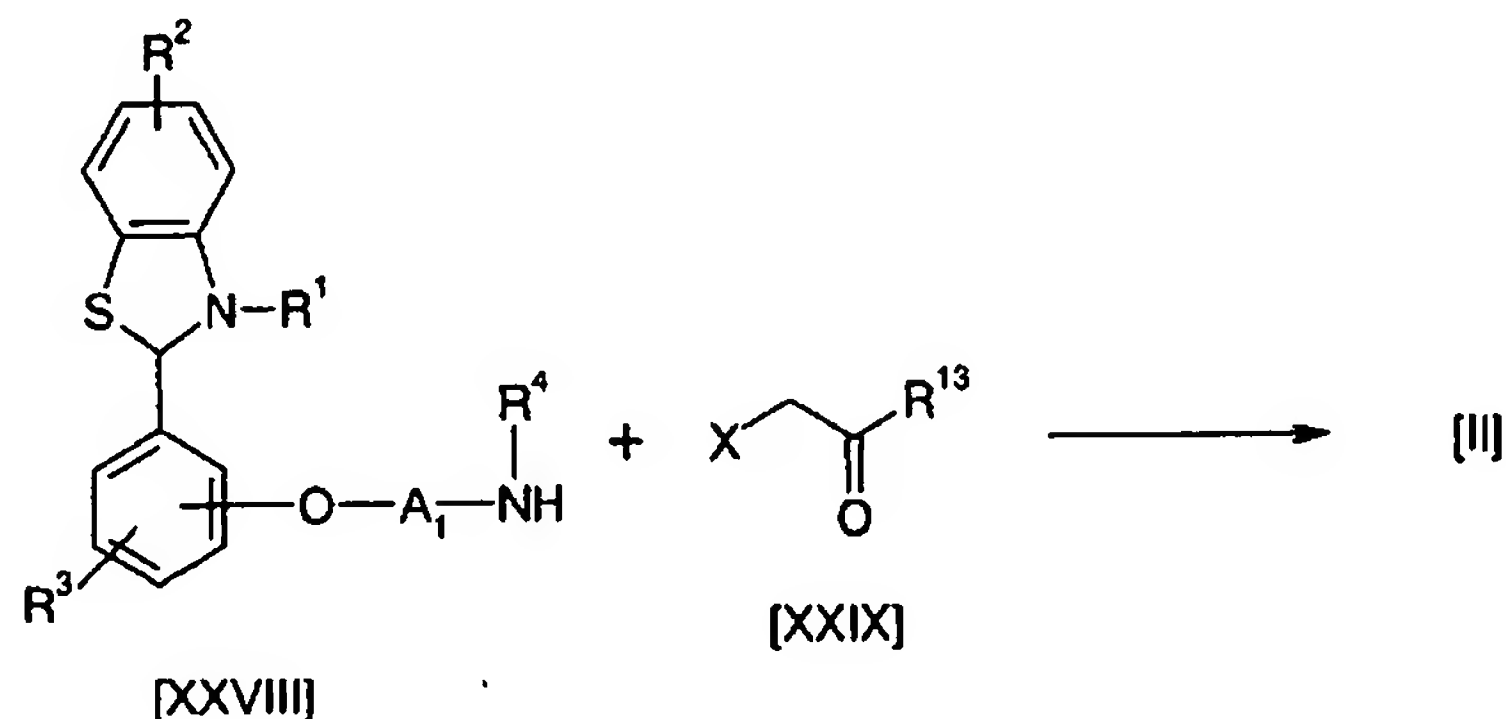
本発明の化合物【11】は、合成経路2とは別の合成経路12に従い合成することもできる。すなわち、化合物【XXVII】（合成経路1で合成される化合物【11】に含まれる化合物）とアルキルハロゲン化物【XXIX】をDMF等の有機溶媒中、炭酸カリウム存在下、室温から80℃で30分から24時間反応させることで、化合物【11】を得ることができる。

20

## 【0132】

## 合成経路 1 2

## 【化 6 9】



30

## 【0133】

上記の合成経路により製造された本化合物は、汎用されている技術を用いて、前述のような塩にすることもできる。

## 【0134】

本化合物の新たな薬理作用を見出す為に、本化合物のGTP結合活性測定系におけるκオピオイド受容体に対するアゴニスト活性試験を実施し、それらの試験における本化合物の効果について評価検討した。その詳細については、後述の実施例（薬理試験の項）で説明するが、本化合物は優れたκオピオイド受容体アゴニスト活性（作用）を有することを見出した。さらに、このκオピオイド受容体アゴニスト作用を有する本化合物が鎮痛効果を有することを確認するため、マウス酢酸ライシング法を用いた抗侵害刺激作用試験を実施した。その結果、本化合物は優れた鎮痛効果を有することを見出した。

40

## 【0135】

前述したようにκオピオイド受容体に対するアゴニスト作用は、鎮痛や鎮痙作用と深く関係していることが報告されており、リウマチ性疾患、例えば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、変形性関節症、痛風、リウマチ熱等の各種の疾病に基づく痛みや

50

みをコントロールできる薬物として非常に期待される。

【0136】

本化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

【0137】

例えば、錠剤、カプセル剤、粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤などを必要に応じて使用して調製することができる。

10

【0138】

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤であれば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて使用して調製することができる。

20

【0139】

本化合物の投与量は、症状、年齢、剤形等により適宜選択することができる。例えば、経口剤であれば通常1日当たり0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0140】

以下に、本化合物の製造例、製剤例ならびに薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

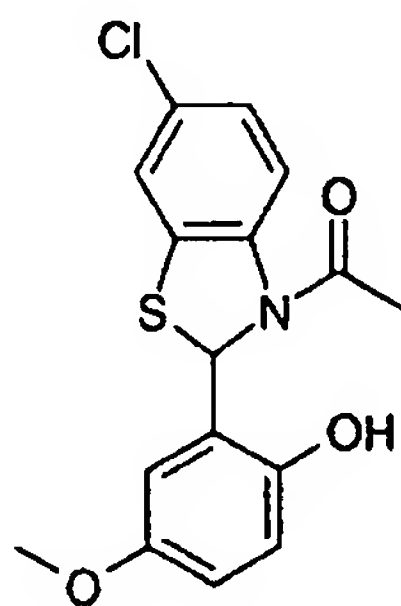
【0141】

参考例1

30

3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(参考化合物1-1)

【化70】



40

【0142】

窒素気流下、2-アミノ-5-クロロチオフェノール(67.7g, 427mmol)のトルエン(117ml)、メタノール(13ml)溶液に、室温で2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド(65.0g, 427mmol)のトルエン(59ml)メタノール(7ml)溶液を加え、50～70℃で40分間撹拌した。室温に戻した後、N-アセチルイミダゾール(100g, 908mmol)を加えてトルエン(65ml)を追加した。室温で一晩撹拌した後、反応液にクロロホルム(2000ml)、1N-

50



塩酸 (650 ml × 2) を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (650 ml × 2)、飽和食塩水 (650 ml) で洗浄し無水硫酸マグネシウムで脱水後、ろ過しろ液を減圧濃縮した。残留物をクロロホルム (650 ml) に懸濁させて室温で一晩静置した。析出した結晶をろ取すると、標的化合物が 76.1 g (53%) 得られた。

【0143】

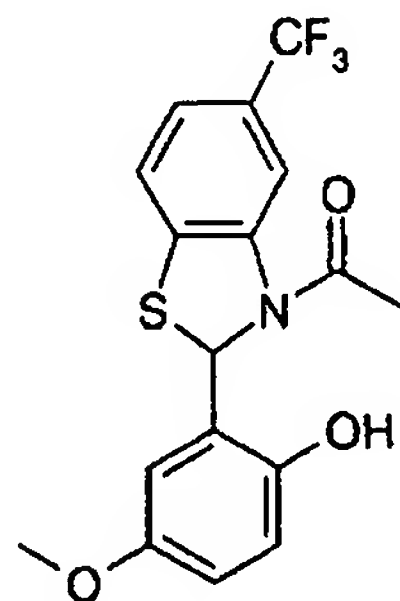
IR (KBr) 3296, 3072, 1636, 1502, 1456, 1444, 1374, 1320, 1272, 1195, 1037, 799  $\text{cm}^{-1}$

【0144】

参考例 2

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン (参考化合物 2-1)

【化 7 1】



【0145】

参考例 1 と同様にして、2-アミノ-4-トリフルオロメチルチオフェノール (3.3 g) から標的化合物が 2.2 g (47%) 得られた。

【0146】

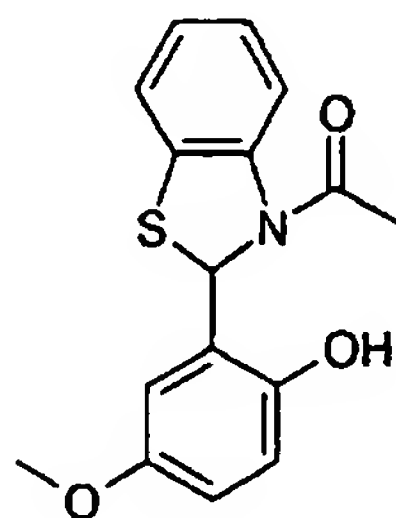
IR (KBr) 3362, 1660, 1506, 1429, 1332  $\text{cm}^{-1}$

【0147】

参考例 3

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (参考化合物 3-1)

【化 7 2】



【0148】

参考例 1 と同様にして、2-アミノチオフェノール (50.0 g) から標的化合物が 92.9 g (77%) 得られた。

【0149】

参考例 4

3-アセチル-5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (参考化合物 4-1)

10

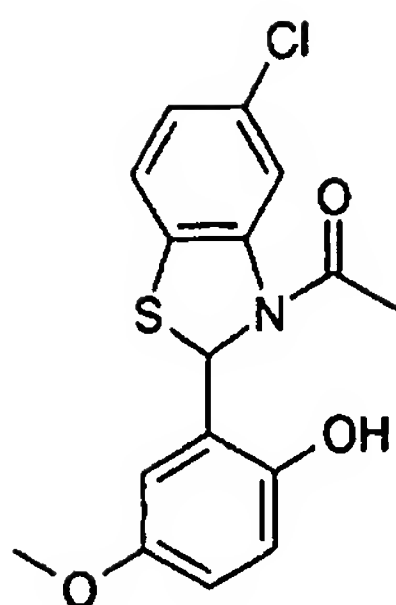
20

30

40

50

【化 7 3】



10

【0150】

窒素気流下、2-アミノ-4-クロロフェノール（10.5g, 65.7mmol）のメタノール（20ml）溶液に、室温で2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド（10.0g, 65.7mmol）のメタノール（20ml）溶液を加えて室温で50分間攪拌した後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶に無水酢酸（20ml, 212mmol）を加えて室温で一晩攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物にメタノール（60ml）、水（10ml）、炭酸カリウム（5.0g）を加えて室温で一晩攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチル（300ml）、1N-塩酸（200ml）を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水（150ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト（移動層：ヘキサン/酢酸エチル=3/1）で精製すると標的化合物が7.7g（60%）得られた。

20

【0151】

IR (neat) 3307, 2953, 1650, 1505, 1464, 1434, 1409, 1383, 1284, 1042, 809, 756  $\text{cm}^{-1}$

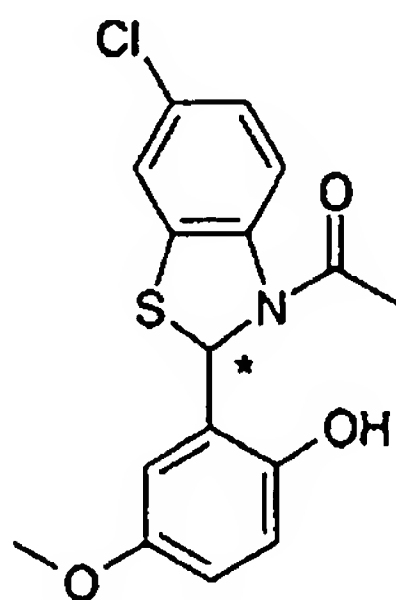
【0152】

参考例 5

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン（参考化合物 5-1）

30

【化 7 4】

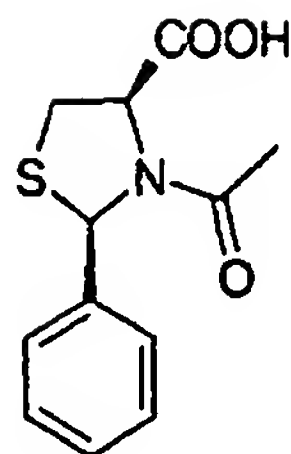


40

【0153】

(a) (2R, 4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸（参考化合物 5-1a）

【化 7 5】



## 【0154】

L-システイン (400g, 2.28mol) の水 (1500ml) 溶液に、室温で水酸化ナトリウム (91.2g, 2.28mol) の水 (1500ml) 溶液、ベンズアルデヒド (232ml) のメタノール (1500ml) 溶液を順次加え15分間攪した。室温で一晩放置した後、析出する結晶をろ取り乾燥した。得られた結晶の水 (1200ml) 溶液に、60℃で無水酢酸 (1000ml, 11.4mol) を25分間で滴下した。同温で15分間攪後、氷冷下で一晩放置した。析出した結晶をろ取り乾燥すると、標的化合物が261.2g (46%) 得られた。

10

## 【0155】

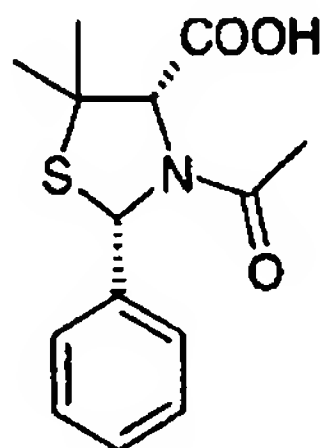
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1717, 1603, 1419, 1281, 1236, 1214

## 【0156】

(b) (2S,4S)-3-acetyl-5,5-dimethyl-2-phenyl-4-thiazolidinecarboxylic acid (参考化合物5-1b)

20

## 【化76】



30

## 【0157】

D-ペニシラミン (150g, 1.01mol) の水 (900ml) 溶液に、室温でベンズアルデヒド (102ml, 1.01mol) のエタノール (300ml) 溶液を加えた。室温で15分間、氷冷下で1.5時間攪した後、析出した結晶をろ取り乾燥した。得られた結晶の水 (700ml) 溶液に60℃で無水酢酸 (480ml, 5.05mol) を15分間で滴下した。同温で15分間攪後、室温で15分間、氷冷下で1.5時間攪し、析出した結晶をろ取り乾燥すると標的化合物が252.3g (89%) 得られた。

## 【0158】

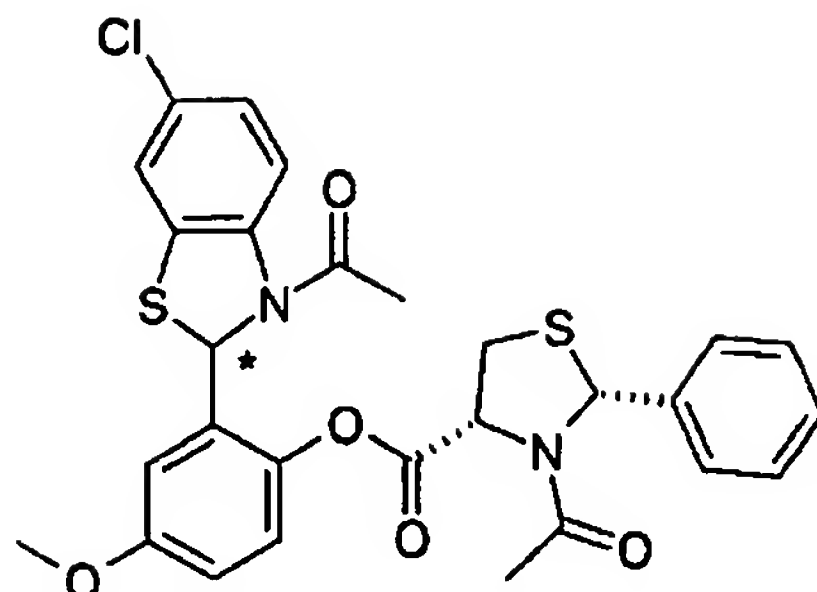
IR (neat) 3392, 2920, 1730, 1618, 1411, 1196, 1178, 732  $\text{cm}^{-1}$

40

## 【0159】

(c) (+)-3-acetyl-2-[2-((2R,4R)-3-acetyl-2-phenylthiazolidine-4-yl)carboxylic acid]-5-methoxyphenyl-6-cyclohexylthiazolidine (参考化合物5-1c)

## 【化77】



10

## 【0160】

3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(5.24g, 1.56mmol)の無水DMF(60ml)溶液に、室温で(2R,4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸(5.87g, 2.34mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン(290mg, 2.34mmol)を加えた。氷冷後、ジシクロヘキシルカルボジイミド(3.54g, 1.71mmol)を加え氷冷下で1時間、室温で2時間攪拌した。氷冷後、水(1ml)を加え室温で攪拌した後、反応液を減圧留去し、残留物にクロロホルム(30ml)を加えた。不溶物をろ別し、母液に水(120ml)を加えクロロホルム(50ml)で抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液(120ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(120ml)、飽和食塩水(100ml)の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。クロロホルムを減圧留去し残留物にクロロホルム(15ml)を加え、不溶物をろ別し母液を減圧留去した。残留物にエタノール(600ml)を加え熱時溶解後、室温で一晩静置した。析出した結晶をろ取し乾燥すると標的化合物が3.87g(43%)得られた。

20

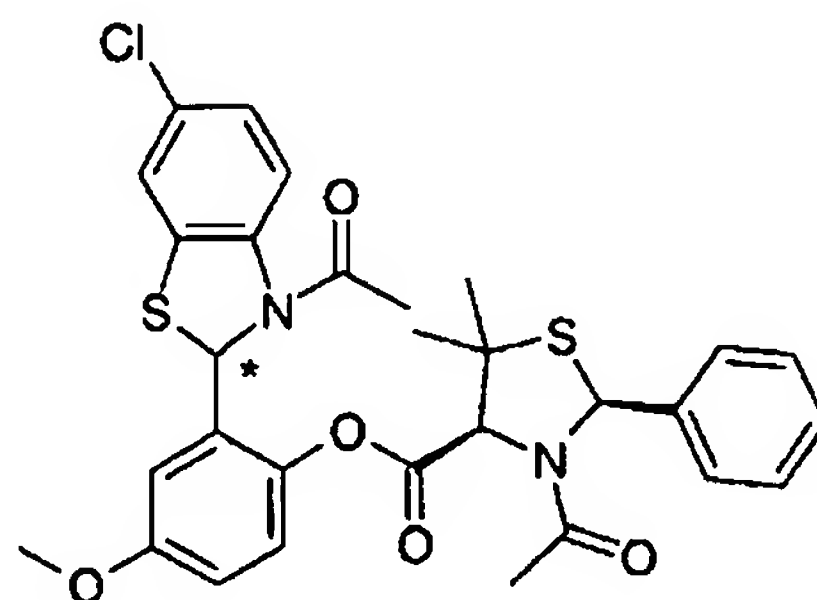
## 【0161】

IR (KBr) 3425, 1765, 1673, 1654, 1576, 1492, 1463, 1142  $\text{cm}^{-1}$

(d-1) (+)-3-アセチル-2-[2-((2S,4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン(参考化合物5-1d-1)

30

## 【化78】



40

## 【0162】

3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(127g, 0.38mol)の無水DMF(500ml)溶液に、室温で、(2S,4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸(102g, 0.38mol)の無水DMF(500ml)溶液を加えた。窒素雰囲気下、室温で攪拌しながらN,N-ジメチルアミノピリジン(5.58g, 45.7mmol)を加えた。氷冷後、アゾジカルボン酸ジエチル(87g, 0.50mol)を加えた後、氷冷下で15分間、室温で1時間さらに内温約40℃で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に10%クエン酸水溶液(1000ml)を加え、酢酸エチ

50

ル(1000ml)で抽出した。有機層を水(1000ml)、飽和食塩水(1000ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物に混合溶媒(エタノール/ジイソプロピルエーテル=200ml/1000ml)を加え、熱時溶解後、室温で一晩静置した。析出した一方のジアステレオマーをろ別した後、母液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(移動層:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製すると、標的化合物が78.0g(43%)得られた。

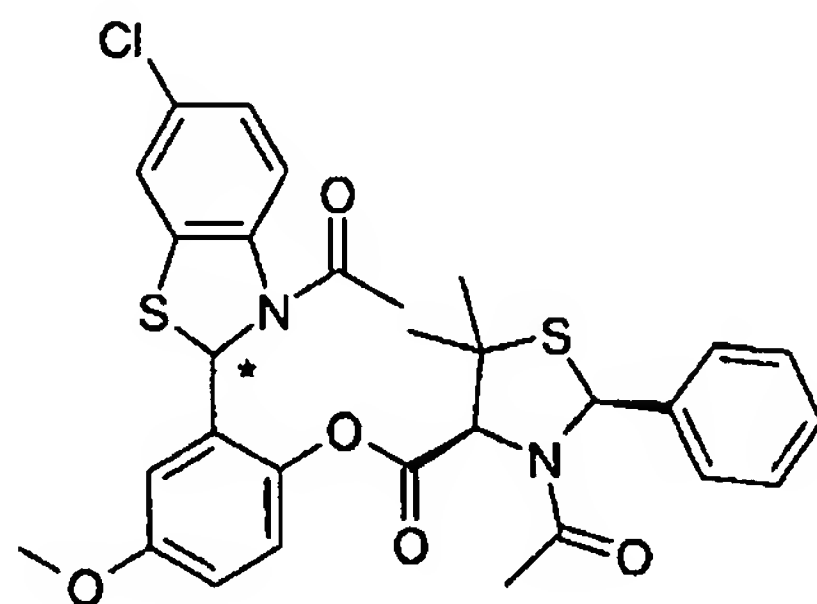
【0163】

IR (neat) 3009, 1679, 1650, 1495, 1464, 1380, 1322, 1176, 1140, 757  $\text{cm}^{-1}$

【0164】

(d-2) (+) - 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( ( 2S, 4S ) - 3 - アセチル - 5, 5 - ジメチル - 2 - フェニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルオキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] - 6 - クロロベンゾチアゾリン (参考化合物 5 - 1d)

【化79】



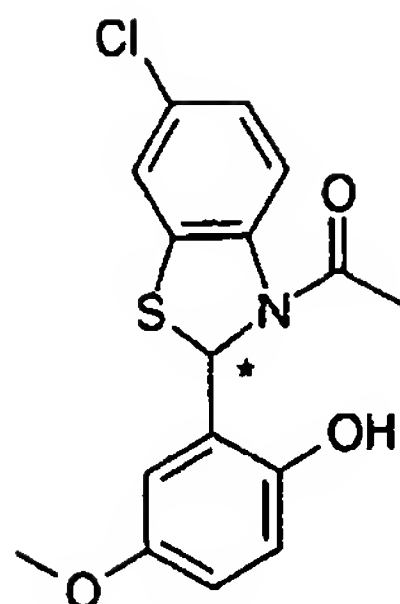
【0165】

3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル ) ベンゾチアゾリン (5g, 14.9mmol) の無水DMF (20ml) 溶液に、室温で (2S, 4S) - 3 - アセチル - 5, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 4 - チアゾリジンカルボン酸 (6.2g, 22.2mmol) を加えた。窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら、N, N - ジメチルアミノピリジン (270mg, 2.21mmol) を加えた。氷冷後、シクロヘキシルカルボジイミド (3.1g, 15.0mmol) を加え氷冷下で15分間、室温で3日間攪拌した後、反応液に酢酸エチル (100ml)、水 (100ml) を加え室温で攪拌した。析出した不溶物をろ別後、母液を10%クエン酸 (100ml)、水 (100ml)、飽和食塩水 (100ml) の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物にエタノール (50ml) を加えて熱時溶解後、室温で一晩静置した。析出した一方のジアステレオマーをろ別した後、母液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマト(移動層:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製すると標的化合物が4.2g(47%)得られた。

【0166】

(e) (+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル ) ベンゾチアゾリン (参考化合物 5 - 1)

【化80】



10

## 【0167】

(+)-3-アセチル-2-[2-(2S,4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ]-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン(193g, 0.32mol)のDMF(2000ml)溶液に、氷冷下で1N-水酸化ナトリウム水溶液(970ml)を滴下し、30分間撹拌した。同温で反応液に1N-塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル(4000ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(4000ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物にクロロホルム(400ml)を加えて析出した結晶をろ取し、乾燥すると標的化合物が55.9g得られた。母液を減圧濃縮し同様の操作を繰り返すことにより最終的に標的化合物が79.5g(74%)得られた。

20

## 【0168】

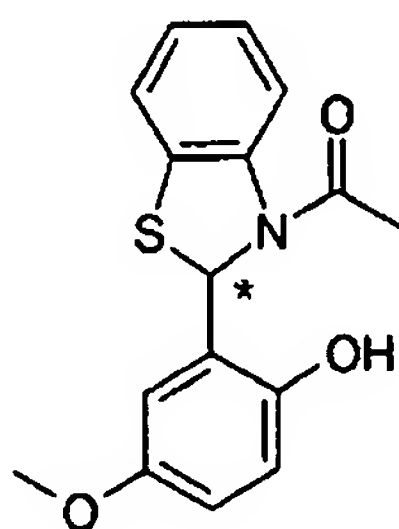
IR (neat) 3068, 1644, 1466, 1384, 1277, 1257, 1196, 1091, 808  $\text{cm}^{-1}$

## 【0169】

## 参考例6

(+)-3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(参考化合物6-1)

## 【化81】



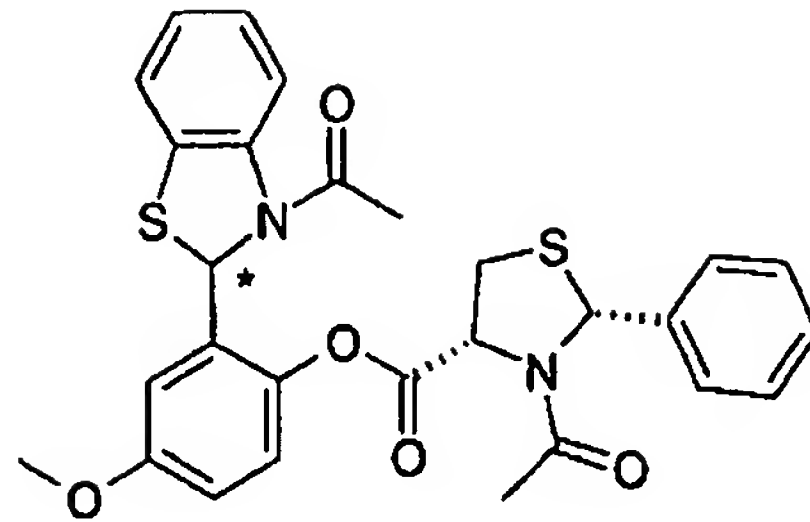
30

## 【0170】

(α) (+)-3-アセチル-2-[2-(2R,4R)-3-アセチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(参考化合物6-1α)

40

## 【化82】



## 【0171】

10

参考例5の (c)と同様にして、3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(27.4g)から標的化合物が20.0g(83%)得られた。

## 【0172】

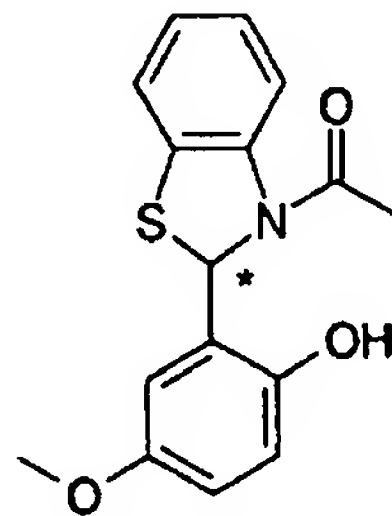
IR (KBr) 3039, 2933, 1765, 1674, 1657, 1587, 1491, 1465  $\text{cm}^{-1}$

## 【0173】

(b) (+)-3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(参考化合物6-1)

## 【化83】

20



## 【0174】

30

参考例5の (e)と同様にして、(+)-3-アセチル-2-[2-((2R,4R)-3-アセチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(19.9g)から標的化合物が10.6g(95%)得られた。

## 【0175】

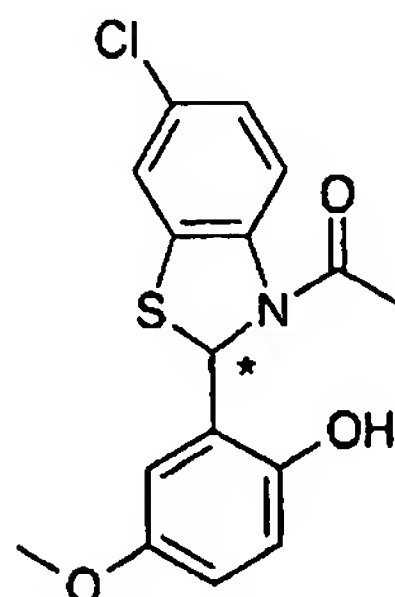
## 【0176】

参考例7

(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(参考化合物7-1)

## 【化84】

40

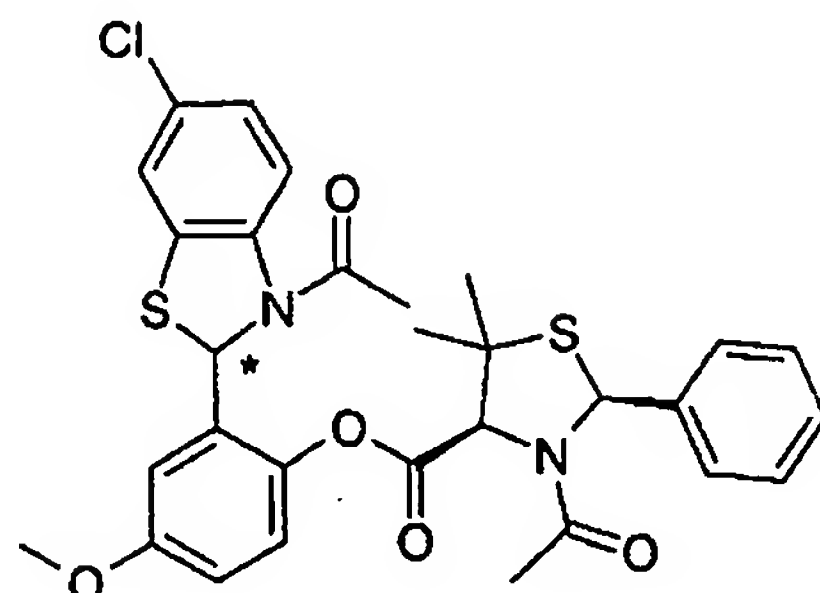


50

## 【0177】

(a) (−)-3-アセチル-2-[2-(2S,4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニルチアソリジン-4-イルカルボニルオキシ]-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアソリン (参考化合物7-1a)

## 【化85】



10

## 【0178】

3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアソリン (127g, 0.38mol) の無水DMF (500ml) 溶液に、室温で、(2S,4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニル-4-チアソリジンカルボン酸 [参考例4(b)に記載の化合物] (102g, 0.38mol) の無水DMF (500ml) 溶液を加えた。窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら、N,N-ジメチルアミノピリジン (5.58g, 45.7mmol) を加えた。氷冷後、アソジカルボン酸ジエチル (87g, 0.50mol) を加えた。氷冷下で15分間、室温で1時間さらに内温約40℃で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に10%クエン酸水溶液 (1000ml) を加え、酢酸エチル (1000ml) で抽出した。有機層を水 (1000ml)、飽和食塩水 (1000ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去した。残留物に混合溶媒 (エタノール/ジイソプロピルエーテル=200ml/1000ml) を加え、熱時溶解後、室温で一晩静置した。析出した結晶をろ取し乾燥すると標的化合物が34.7g得られた。

20

## 【0179】

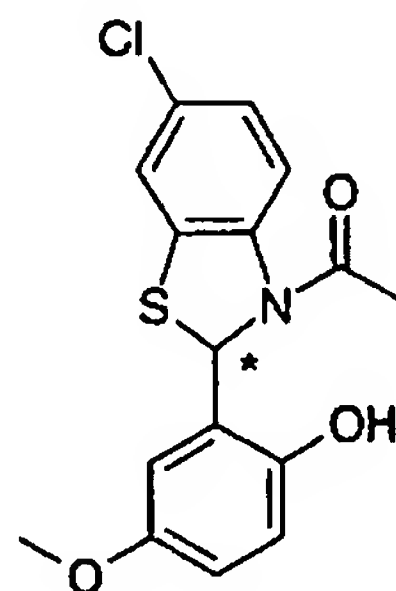
母液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製すると、さらに標的化合物が43.8g得られた。(計43%) IR (neat) 3008, 1680, 1654, 1494, 1464, 1383, 1139, 755  $\text{cm}^{-1}$

30

## 【0180】

(b) (−)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアソリン (参考化合物7-1)

## 【化86】



40

## 【0181】

参考例4(e)と同様にして、(−)-3-アセチル-2-[2-(2S,4S)-3

50



－アセチル－5，5－ジメチル－2－フェニルチアゾリジン－4－イルカルボニルオキシ）－5－メトキシフェニル］－6－クロロベンゾチアゾリン（78，39）から標的化合物が33，79（77％）得られた。

【0182】

IR (KBr) 3068， 1643， 1509， 1467， 1385， 1350， 1277， 1196， 1092， 808  $\text{cm}^{-1}$

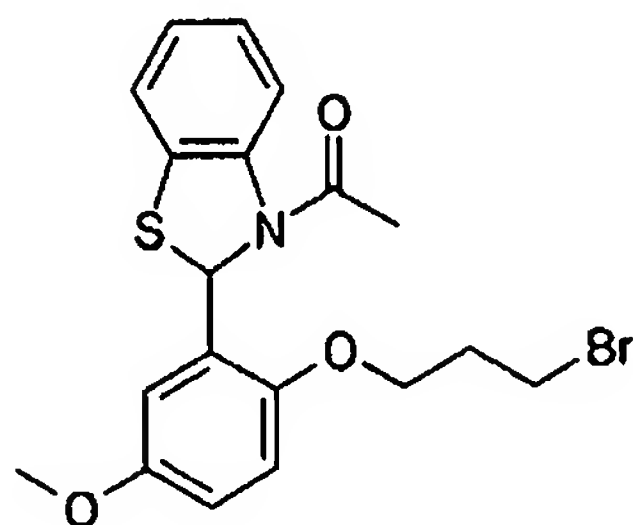
【0183】

参考例8

3－アセチル－2－〔2－（3－ブロモアロポキシ）－5－メトキシフェニル］ベンゾチアゾリン（参考化合物8－1）

10

【化87】



20

【0184】

3－アセチル－2－（2－ヒドロキシ－5－メトキシフェニル）ベンゾチアゾリン（30，09，8，93mmol）の2－アロパノール溶液（200ml）に、炭酸カリウム（27，59，19，9mmol）、1，3－ジブロモアロパン（105ml，1，03mol）を加えた。2時間加熱還流し、室温に冷却した後、水（300ml）を加えて酢酸エチル（500ml）で2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（100ml）で2回洗浄し無水硫酸マグネシウムで脱水後、ろ過し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト（移動層：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製した。得られる油状物にジイソプロピルエーテルを加え加熱還流し溶解した。放冷後、析出する結晶をろ取すると標的化合物が32，19（76％）得られた。

30

【0185】

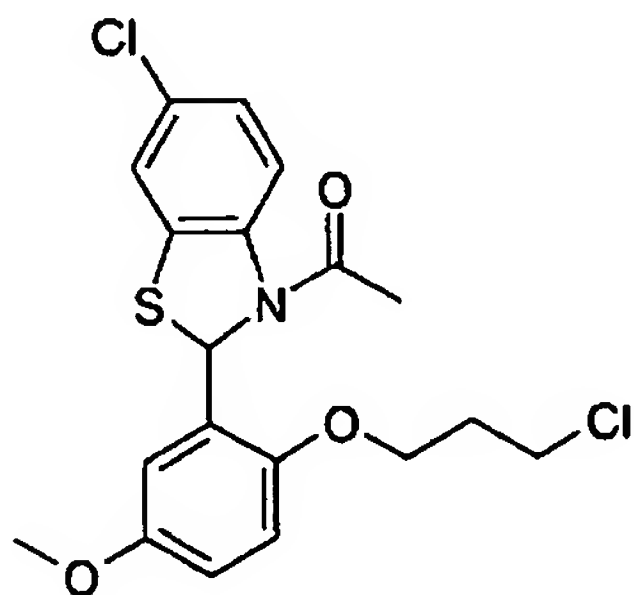
IR (KBr) 2952， 1672， 1591， 1576， 1499， 1468， 1379， 1278， 1210  $\text{cm}^{-1}$

【0186】

参考例9

3－アセチル－6－クロロ－2－〔2－（3－クロロアロポキシ）－5－メトキシフェニル］ベンゾチアゾリン（参考化合物9－1）

【化88】



40

【0187】

窒素雰囲気下、60％水素化ナトリウム（680mg，17，0mmol）のDMF（50

50

15 ml) 溶液に、氷冷下で 3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (4.68 g, 14.4 mmol) の DMF (15 ml) 溶液、1-ブromo-3-クロロプロパン (4.2 ml, 16.7 mmol) を順次加えた。50℃で1時間攪後、室温まで放冷した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)、水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 ml) で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、ろ過し減圧濃縮した。得られる油状物にメタノールを加え加熱溶解した。放冷後、析出する結晶をろ取すると、標的化合物が 5.39 g (94%) 得られた。

【0188】

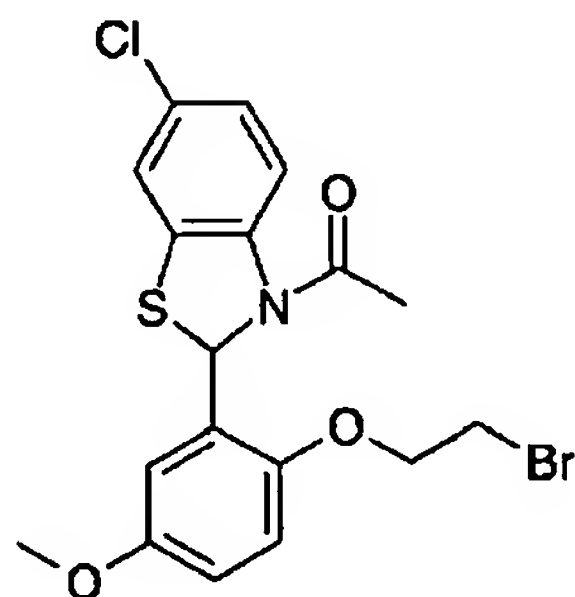
IR (KBr) 2912, 1676, 1458, 1373, 1281, 1026  $\text{cm}^{-1}$

【0189】

参考例 10

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-ブromoエトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 10-1)

【化89】



20

【0190】

参考例 7 と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (2.5 g) から標的化合物が 2.2 g (67%) 得られた。

30

【0191】

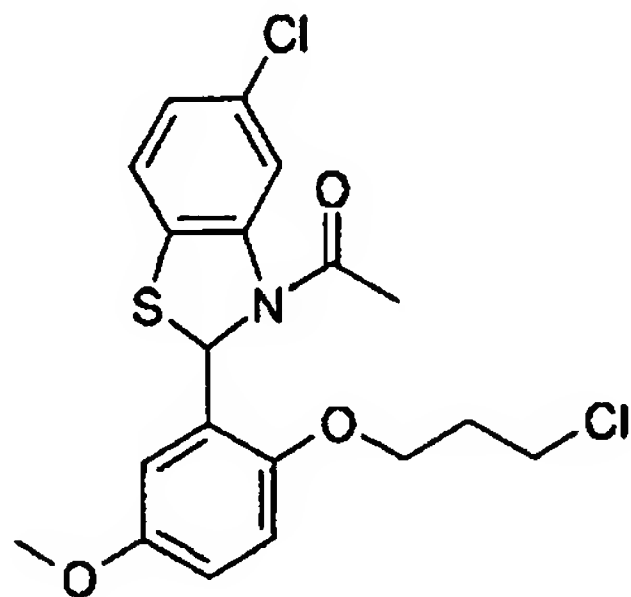
IR (KBr) 1666, 1574, 1498, 1464, 1377, 1216  $\text{cm}^{-1}$

【0192】

参考例 11

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 11-1)

【化90】



40

【0193】

参考例 7 と同様にして、3-アセチル-5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキ

50

シフェニル)ベンゾチアゾリン(3.5g)から標的化合物が3.3g(78%)得られた。

【0194】

IR (KBr) 2930, 1677, 1463, 1380, 1281, 1211, 1031, 806  $\text{cm}^{-1}$

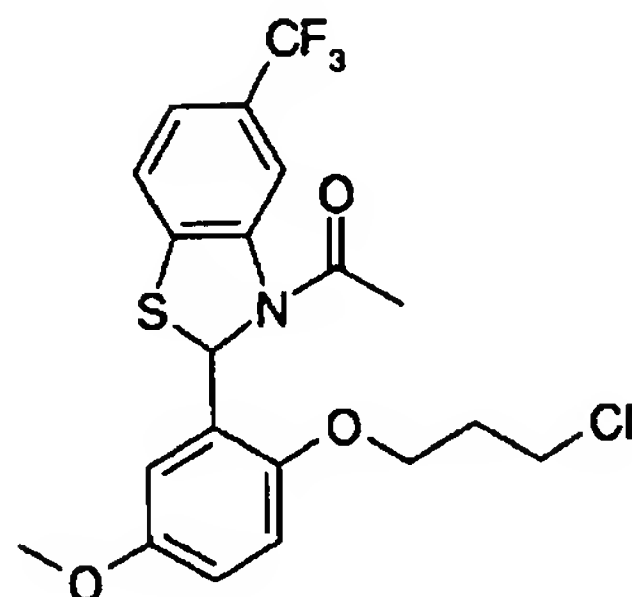
【0195】

参考例12

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン(参考化合物12-1)

【化91】

10



20

【0196】

参考例7と同様にして、3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン(1.8g)から標的化合物が1.9g(89%)得られた。

【0197】

IR (KBr) 2962, 1680, 1600, 1500, 1431, 1388, 1323  $\text{cm}^{-1}$

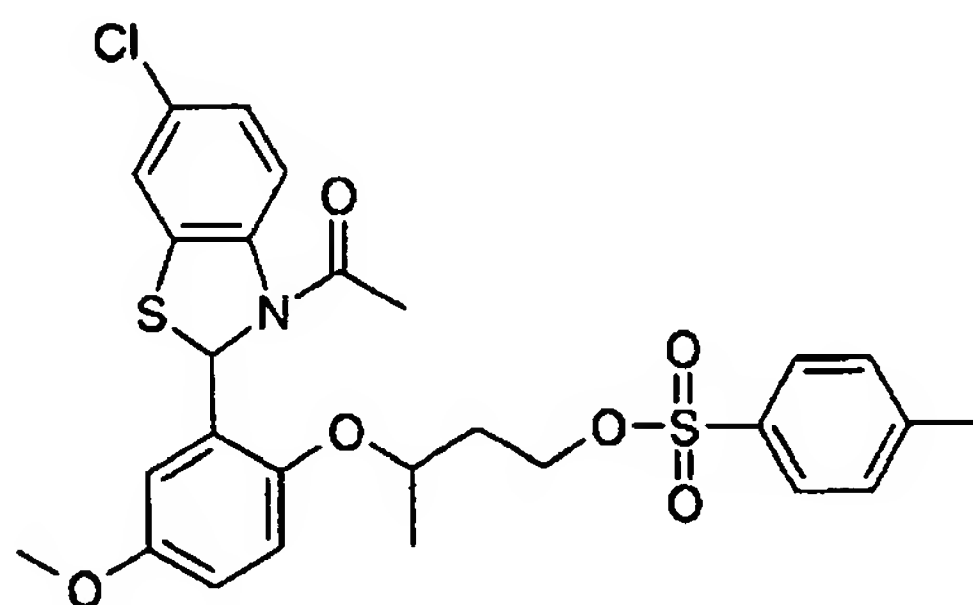
【0198】

参考例13

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(1-メチル-3-パラトルエンスルホニルオキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(参考化合物13-1)

30

【化92】

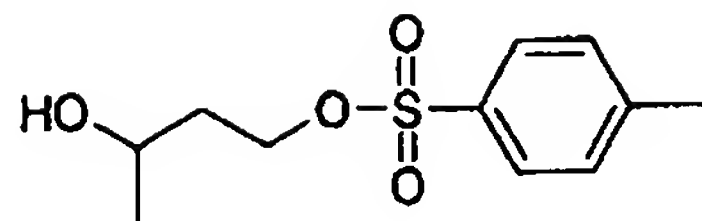


40

【0199】

(a) 3-パラトルエンスルホニルオキシ-1-メチル-1-プロパノール(参考化合物13-1a)

【化93】



## 【0200】

1. 3-アタンジオール (5.07g, 56.3mmol) の無水塩化メチレン (20ml) 溶液に、室温でピリジン (9.0ml, 111mmol) を加えた。氷冷後、塩化パラトルエンスルホン (15.9g, 88.4mmol) を加え室温で一晩攪拌した後、水 (60ml) を加えて酢酸エチル (100ml) で抽出した。酢酸エチル層を1N-塩酸 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製すると標的化合物が7.72g (57%) 得られた。

10

## 【0201】

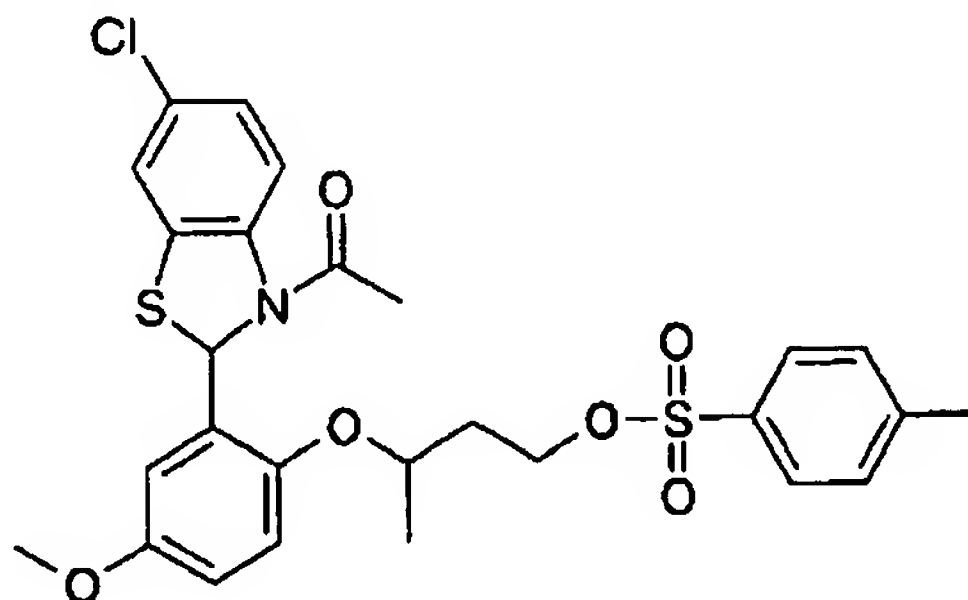
IR (neat) 3543, 3413, 2970, 2929, 1598, 1356, 1176, 948  $\text{cm}^{-1}$

## 【0202】

(b) 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(1-メチル-3-パラトルエンスルホンオキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物13-1)

20

## 【化94】



30

## 【0203】

3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (2.56g, 7.62mmol)、トリフェニルホスフィン (2.00g, 7.61mmol)、3-パラトルエンスルホンオキシ-1-メチルプロパノール (1.86g, 7.61mmol) の無水テトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、室温でアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.54g, 7.61mmol) の無水テトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加え4時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製すると標的化合物が1.58g (37%) 得られた。

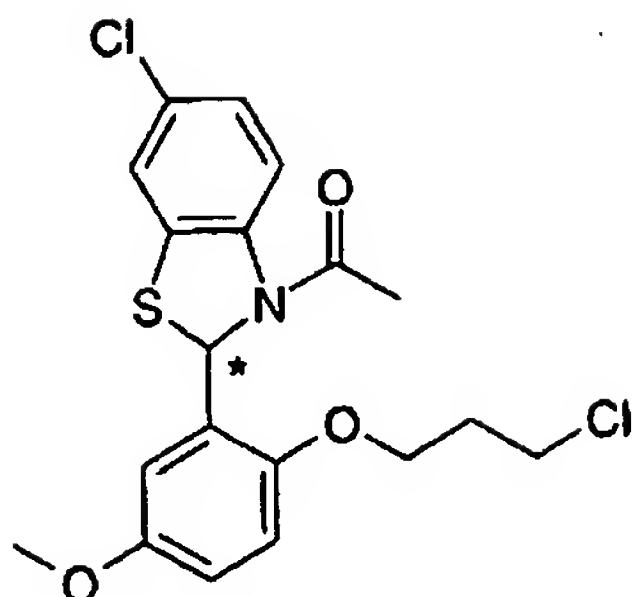
40

## 【0204】

## 参考例14

(+) - 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物14-1)

## 【化95】



10

## 【0205】

60%水素化ナトリウム(4.50g, 0.11mol)の無水DMF(100ml)溶液に、氷冷下1-ブromo-3-クロロアロパン(106ml, 1.07mol)を加えた。続いて(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアソリン(36.0g, 0.11mol)の無水DMF(200ml)溶液を滴下した。滴下終了後さらに1時間攪した後、反応液に水を加え酢酸エチル(1000ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(1000ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物にメタノール(300ml)を加え氷冷下で攪した。析出した結晶をろ取り乾燥すると標的化合物が29.0g(66%)得られた。

20

## 【0206】

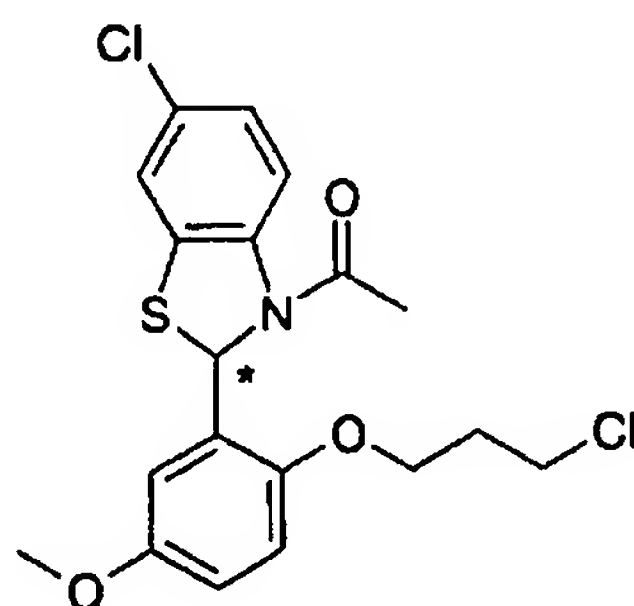
IR (KBr) 2940, 2835, 1871, 1755, 1671, 1576, 1497, 1464, 1347  $\text{cm}^{-1}$

## 【0207】

## 参考例15

(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロアロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン(参考化合物15-1)

## 【化96】



30

## 【0208】

参考例12と同様にして、(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアソリン(33.7g)から標的化合物が44.0g(定量的)得られた。

40

## 【0209】

IR (neat) 2961, 2938, 1679, 1498, 1465, 1210, 1048, 810  $\text{cm}^{-1}$

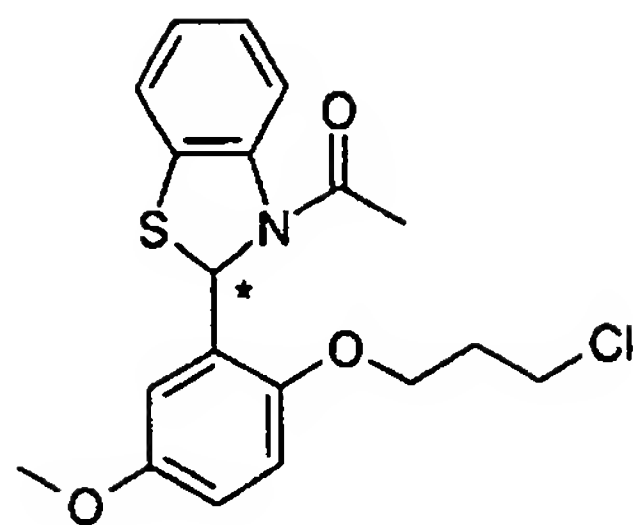
## 【0210】

## 参考例16

(+)-3-アセチル-2-[2-(3-クロロアロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン(参考化合物16-1)

## 【化97】

50



## 【0211】

参考例12と同様にして、(+)-3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(3.0g)から標的化合物が3.1g(82%)得られた。

10

## 【0212】

IR (neat) 2959, 2834, 1675, 1578, 1497, 1466, 1379, 1277, 1210, 1048, 750  $\text{cm}^{-1}$

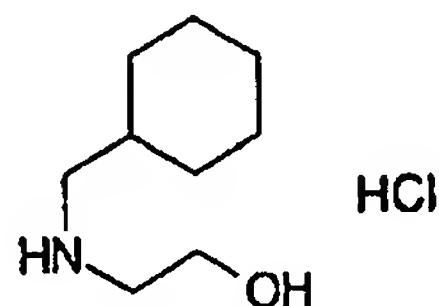
## 【0213】

参考例17

2-(シクロヘキシルメチルアミノ)エタノール 塩酸塩(参考化合物17-1)

## 【化98】

20



## 【0214】

ブロモメチルシクロヘキサン(4.50g, 25.4mmol)、エタノールアミン(7.76g, 127mmol)のエタノール(60ml)溶液に、室温でヨウ化ナトリウム(11.4g, 76.2mmol)を加え18時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、ジエチルエーテル(50ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液(80ml)を加えた。水層を4N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルム(100ml)で抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。クロロホルムを減圧留去した後、得られた油状物に室温で4N-塩化水素ジオキサン溶液(10ml)を加えた。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄すると標的化合物が3.85g(78%)得られた。

30

## 【0215】

IR (KBr) 3317, 3060, 2926, 2851, 1564, 1448, 1430, 1079, 1040  $\text{cm}^{-1}$

40

## 【0216】

同様に

2-(シクロプロピルメチルアミノ)エタノール 塩酸塩(参考化合物17-2)収率: 45%

IR (neat) 3358, 2957, 2794, 1592, 1452, 1077, 1029  $\text{cm}^{-1}$

## 【0217】

2-(1-エチルプロピルアミノ)エタノール 塩酸塩(参考化合物17-3)

収率: 60%

IR (neat) 3346, 2971, 1591, 1459, 1075  $\text{cm}^{-1}$

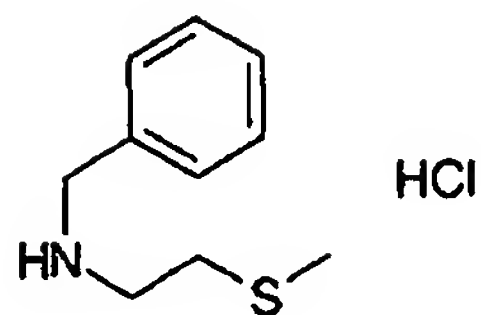
50

【0218】

参考例18

N-ベンジル-2-(メチルチオ)エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物18-1)

【化99】



10

【0219】

参考例15と同様にして、2-(メチルチオ)エチルアミン(4.0g)と臭化ベンジル(5.0g)から標的化合物が1.3g(21%)得られた。

【0220】

IR (KBr) 2940, 2792, 2424, 1440, 1439, 746, 702  $\text{cm}^{-1}$

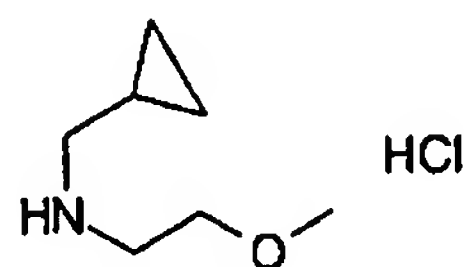
【0221】

参考例19

N-(2-メトキシエチル)シクロプロピルメチルアミン 塩酸塩 (参考化合物19-1)

20

【化100】



【0222】

参考例15と同様にして、2-メトキシエチルアミン(3.3g)と(プロモメチル)シクロプロパン(3.0g)から標的化合物が1.5g(41%)得られた。

30

【0223】

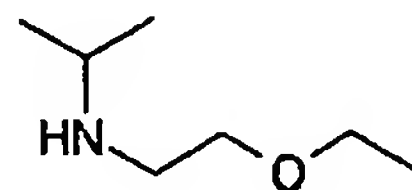
IR (neat) 2949, 2794, 1587, 1453, 1122, 1033  $\text{cm}^{-1}$

【0224】

参考例20

N-(2-エトキシエチル)イソプロピルアミン (参考化合物20-1)

【化101】



40

【0225】

参考例15と同様にして、2-エトキシエチルアミン(93.8g)と臭化イソプロピル(142g)から標的化合物が70.7g(51%)得られた。

【0226】

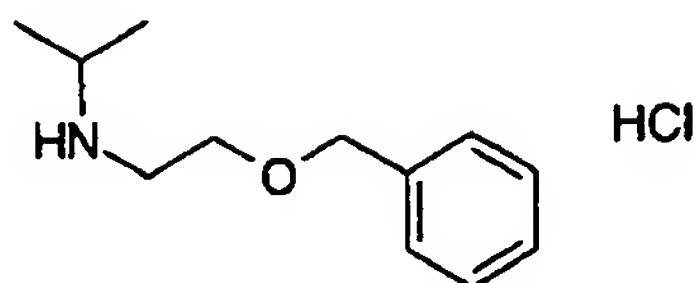
IR (neat) 2970, 2933, 2869, 2616, 1469, 1444, 1380  $\text{cm}^{-1}$

【0227】

参考例21

50

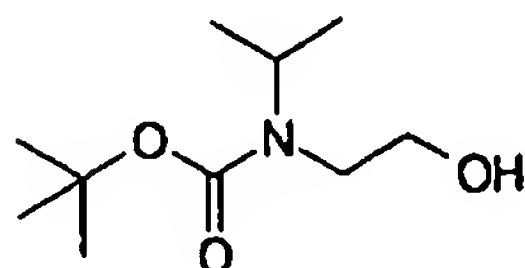
N-(2-ベンジルオキシエチル)イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 21-1)  
【化102】



【0228】

(a) 2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)エタノール (参考化合物 21-1a)

【化103】



【0229】

2-(イソプロピルアミノ)エタノール (10.0g, 96.9mmol) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に、氷冷下二炭酸ジブチル (25.0g, 116mmol) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液を加えた。室温で3.5時間攪拌した後、反応液に10%-クエン酸水溶液 (500ml) を加えて酢酸エチル (500ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (500ml) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製すると、標的化合物が24.0g (定量的) 得られた。

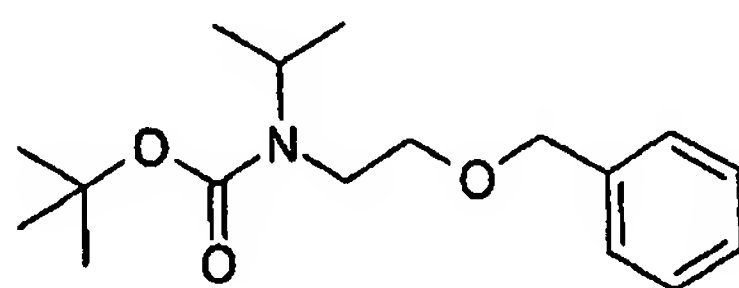
【0230】

IR (neat) 3438, 1694, 1052  $\text{cm}^{-1}$

【0231】

(b) N-(2-ベンジルオキシエチル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)イソプロピルアミン (参考化合物 21-1b)

【化104】



【0232】

60%水素化ナトリウム (885mg, 22.1mmol) の無水テトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、氷冷下、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)エタノール (3.00g, 14.8mmol)、ベンジルプロマイド (2.6ml, 22.1mmol) の無水テトラヒドロフラン (30ml) 溶液を加え、60℃で4時間攪拌した。反応液に氷冷下で水 (100ml) を加え、室温に戻し酢酸エチル (100ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100ml) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製すると、標的化合物が1.30g (30%) 得られた。

【0233】

IR (neat) 1693, 1166, 1126, 736, 697  $\text{cm}^{-1}$

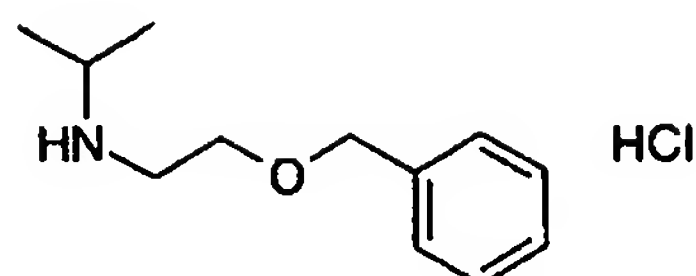


1

【0234】

(c) N-(2-ベンジルオキシエチル)イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 21-1)

【化105】



10

【0235】

N-(2-ベンジルオキシエチル)-N-(7-ヒドロキシカルボニル)イソプロピルアミン (1.20g, 4.09 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に、氷冷下で 4N-塩化水素酢酸エチル溶液 (3 ml) を加えた。室温で 5 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンでろ取すると、標的化合物が 728 mg (77%) 得られた。

【0236】

IR (KBr) 2750 - 2600, 1127, 731, 696  $\text{cm}^{-1}$

1

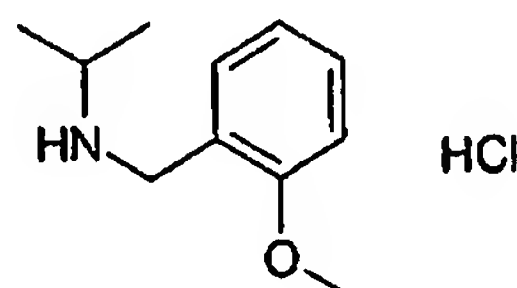
20

【0237】

参考例 22

N-(2-メトキシベンジル)イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 22-1)

【化106】



【0238】

2-メトキシベンズアルデヒド (3.14g, 23 mmol) のベンゼン (6 ml) 溶液に、室温でイソプロピルアミン (2.0 ml, 24 mmol) と無水硫酸ナトリウム (6.00g, 42 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液をろ取しろ液を減圧濃縮した。得られた油状物にメタノール (30 ml) を加えた後、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.87g, 23 mmol) を加えた。室温で 4 時間攪拌した後、反応液に飽和食塩水 (15 ml)、水 (30 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られた油状物にエタノール (25 ml) を加えて続いて室温で 6N-塩酸 (10 ml) を加えた。反応液を減圧濃縮した後、得られた油状物にジエチルエーテルを加え、得られた結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄すると、標的化合物が 3.00g (60%) 得られた。

30

【0239】

IR (KBr) 3300 - 2000, 1606, 1587, 1500, 1465, 1444, 1256  $\text{cm}^{-1}$

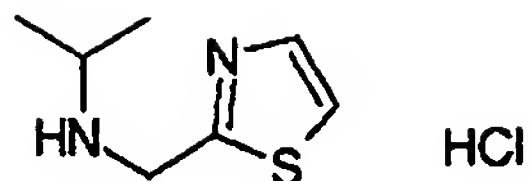
【0240】

同様に

N-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 22-2)

【化107】

40



【0241】

収率：89%

IR (KBr) 3352, 2973, 2683, 2554, 2413, 1946, 1693, 1572, 1476, 1388, 1296, 1150, 886, 781  $\text{cm}^{-1}$

10

【0242】

同様に

N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 22-3)

IR (KBr) 2952, 2774, 2573, 2426, 1587, 1447, 1156, 937, 760  $\text{cm}^{-1}$

【0243】

同様に

N-(チオフェン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 22-4)

20

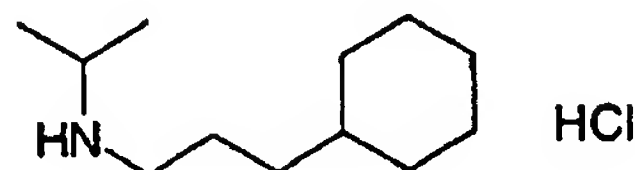
IR (KBr) 2943, 2727, 2680, 2458, 1594, 1232, 986, 735  $\text{cm}^{-1}$

【0244】

参考例 23

N-イソプロピル-3-シクロヘキシル-1-プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 23-1)

【化108】

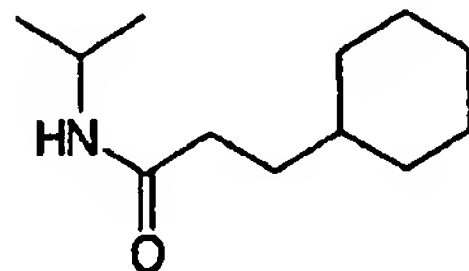


30

【0245】

(a) N-イソプロピル-3-シクロヘキシルプロパンアミド (参考化合物 23-1a)

【化109】



40

【0246】

3-シクロヘキサンプロパン酸 (5.00g, 32mmol) のクロロホルム (50ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (6.0ml, 82mmol) を加えてジメチルホルムアミドを少量滴下した。室温で4時間攪した後、反応液を減圧濃縮した。得られた油状物の塩化メチレン (25ml) 溶液に、氷冷下でイソプロピルアミン (1.70g, 29mmol) の塩化メチレン (25ml) 溶液とN-メチルモルホリン (4.5ml, 40mmol) を加えた。室温で一晩攪した後、水 (50ml) を加えて酢酸エチル (120ml) で抽出した。有機層を1N-塩酸 (50ml)、0.1N-水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム

50

を脱水した。酢酸エチルを減圧留去すると標的化合物が6.00g(95%)得られた。

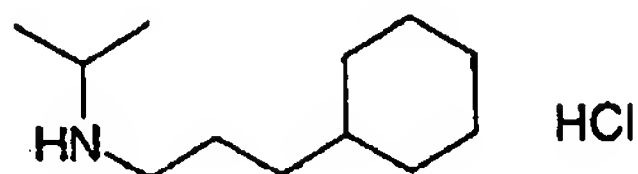
【0247】

IR (KBr) 3304, 2923, 2851, 1637, 1547, 1449  $\text{cm}^{-1}$

【0248】

(b) N-イソプロピル-3-シクロヘキシル-1-プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物23-1)

【化110】



10

【0249】

水素化リチウムアルミニウム(1.40g, 38mmol)のジエチルエーテル(75ml)溶液に、氷冷下N-イソプロピル-3-シクロヘキシルプロパンアミド(5.60g, 29mmol)のジエチルエーテル(50ml)溶液を滴下した。室温で2.5時間攪拌した後、氷冷下で水(1.3ml)、4N-水酸化ナトリウム水溶液(1.3ml)、水(3.9ml)を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた油状物のエタノール(100ml)溶液に、室温で2N-塩酸(28ml)を加えた後、減圧濃縮した。得られた油状物に、エタノール、ジエチルエーテルを加えた後、不溶物をろ取した。ろ液を減圧濃縮後、得られた油状物に同様の操作を行い、不溶物をろ取した。得られた不溶物を合わせ、酢酸エチルで洗浄すると、標的化合物が1.20g(19%)得られた。

20

【0250】

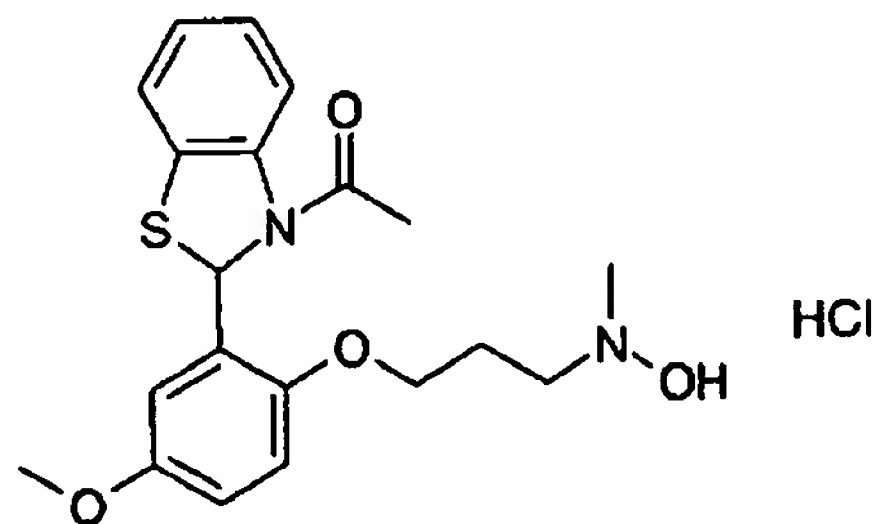
IR (KBr) 3100 - 2530, 1449  $\text{cm}^{-1}$

【0251】

実施例1

3-アセチル-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物1-1)

【化111】



30

【0252】

3-アセチル-2-[2-(3-ブromoプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(497mg, 1.18mmol)、N-メチルヒドロキシシルアミン塩酸塩(209mg, 2.36mmol)の無水DMF溶液(6ml)に、室温で炭酸カリウム(590mg, 4.25mmol)、ヨウ化ナトリウム(530mg, 3.54mmol)を加えた。反応液を60~70℃で3時間攪拌した後、室温に冷却し、水(50ml)を加え酢酸エチル(70ml)で抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去し得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト(移動層:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製した。得られた油状物に酢酸エチル(2ml)加え、氷冷下で攪拌しながら4N-塩化水素酢酸エチル溶液(5ml)を加えた。反応液を同温で5分間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた油

40

50

状物にヘキサン、酢酸エチルを加えて攪し、析出する固体をろ取し、減圧乾燥すると標的化合物が331mg(66%)得られた。

【0253】

IR (KBr) 3416, 1672, 1499, 1466, 1381, 1209, 1041, 750  $\text{cm}^{-1}$

【0254】

同様に

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物1-2)

収率: 定量的

IR (neat) 3325, 2957, 2604, 1669, 1497, 1466, 1382, 1280, 1211, 1061, 752  $\text{cm}^{-1}$

【0255】

3-アセチル-2-[2-(3-(N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物1-3)

収率: 91%

IR (KBr) 3331, 2958, 2586, 1664, 1498, 1467, 1369, 1318, 1279, 1244, 1213, 1049, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0256】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物1-4)

収率: 94%

IR (neat) 3308, 2955, 2596, 1671, 1497, 1466, 1382, 1280, 1242, 1211, 1046, 751  $\text{cm}^{-1}$

【0257】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(シクロヘキシルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物1-5)

収率: 76%

IR (neat) 3305, 2930, 2601, 1672, 1497, 1466, 1382, 1279, 1211, 1052, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0258】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物1-6)

収率: 56%

IR (neat) 3306, 2952, 2588, 1672, 1497, 1466, 1280, 1243, 1211, 1048, 751  $\text{cm}^{-1}$

【0259】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-フェニルオキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物1-7)

収率: 53%

IR (neat) 3306, 2955, 2582, 1668, 1598, 1497, 1466, 1430, 1382, 1280, 1211, 1049, 752  $\text{cm}^{-1}$

【0260】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(シクロプロピルメチル)-N-(2-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シエチル)アミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-8)

収率: 73%

IR (neat) 3306, 2957, 2589, 1667, 1498, 1467, 1383, 1280, 1211, 1045, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0261】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-9)

収率: 78%

10

IR (neat) 3307, 2955, 2835, 1668, 1497, 1466, 1383, 1280, 1211, 1055, 752  $\text{cm}^{-1}$

【0262】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-メチルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-10)

収率: 43%

IR (neat) 3416, 2958, 2723, 1672, 1577, 1499, 1465, 1429, 1381, 1323, 1280, 1242, 1210, 1040,  $\text{cm}^{-1}$

【0263】

20

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(エトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-11)

収率: 80%

IR (neat) 3400, 2941, 2460, 1748, 1673, 1497, 1467, 1381, 1279, 1211, 1048, 752  $\text{cm}^{-1}$

【0264】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-12)

30

収率: 85%

IR (neat) 3324, 3152, 3010, 2958, 1685, 1680, 1498, 1466, 1382, 1324, 1279, 1243, 1211, 1047, 751  $\text{cm}^{-1}$

【0265】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-13)

収率: 97%

IR (neat) 2938, 1664, 1498, 1465, 1382, 1279, 1211, 1046, 751  $\text{cm}^{-1}$

40

【0266】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-メトキシ-N-メチルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-14)

収率: 59%

IR (KBr) 2948, 2300, 1684, 1500, 1464, 1384, 1284, 1212, 1038, 1013, 750  $\text{cm}^{-1}$

【0267】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-15)

50

化合物 1-15) 収率: 59%

IR (KBr) 2961, 2623, 1668, 1466, 1381, 1279, 1242, 1210, 1040, 750  $\text{cm}^{-1}$

【0268】

3-アセチル-2-[2-(3-(N,N-ジベンチルアミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-16)

収率: 91%

IR (neat) 2957, 2594, 1672, 1497, 1466, 1382, 1324, 1280, 1243, 1210, 1046, 752  $\text{cm}^{-1}$

10

【0269】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-ベンジル-N-(2-メチルチオエチル)アミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-17)

収率: 43%

IR (neat) 2952, 2455, 1672, 1497, 1466, 1381, 1280, 1211, 1044, 750  $\text{cm}^{-1}$

【0270】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(ベンジルオキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-18)

20

収率: 50%

IR (neat) 2581, 1749, 1673, 1279, 1211, 807, 751, 699  $\text{cm}^{-1}$

【0271】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合物 1-19)

収率: 67%

IR (KBr) 3187, 2864, 1681, 1574, 1500, 1465, 1379, 1217  $\text{cm}^{-1}$

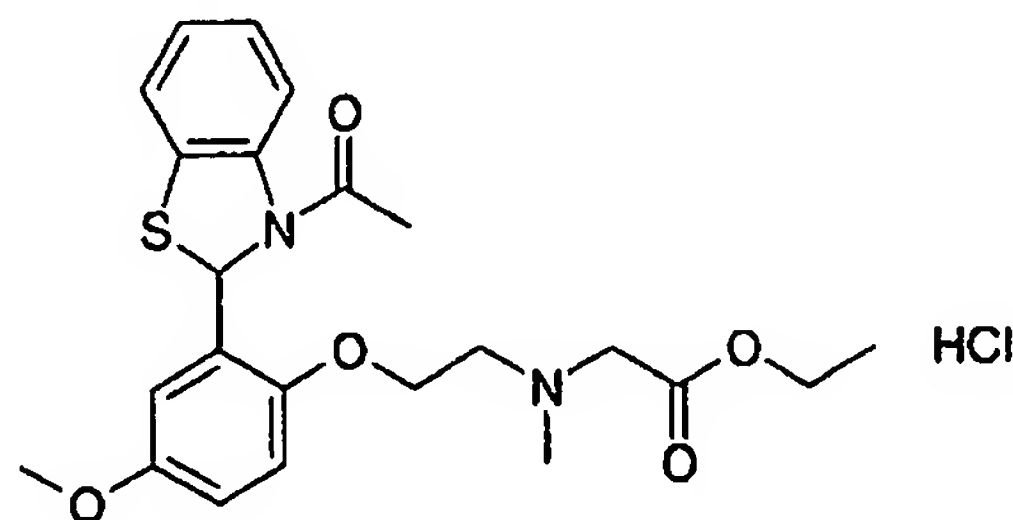
30

【0272】

実施例 2

3-アセチル-2-[2-(2-(N-(エトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 2-1)

【化 112】



40

【0273】

実施例 1 と同様にして、3-アセチル-2-[2-(3-ブromoエトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (500 mg) から標的化合物が 261 mg (44%) 得られた。

【0274】

IR (neat) 2577, 1748, 1673, 1282, 1211, 1106, 809, 752  $\text{cm}^{-1}$

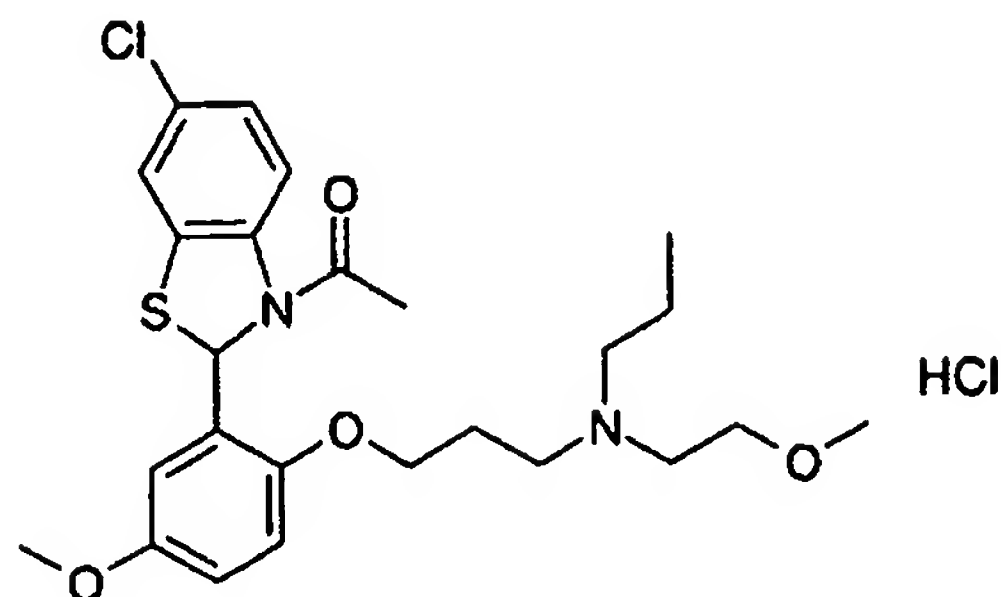
50

【0275】

実施例3

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-メトキシエチル)-N-n-プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-1)

【化113】



10

【0276】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(451mg, 1.09mmol)、N-(2-メトキシエチル)-n-プロピルアミン(259mg, 2.18mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液に、室温で炭酸カリウム(229mg, 1.64mmol)、ヨウ化ナトリウム(493mg, 3.27mmol)を加えた。反応液を60~70℃で3.5時間攪拌した後、室温に冷却した。水(50ml)を加え酢酸エチル(70ml)で抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去し得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト(移動層:酢酸エチル)で精製した。得られる油状物にクロロホルム(2ml)を加え、氷冷下で攪拌しながら4N-塩化水素酢酸エチル溶液(5ml)を加えた。反応液を同温で5分間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られる油状物にエチルエーテル、酢酸エチルを加えた後、析出する固体をろ取り減圧乾燥すると標的化合物が349mg(60%)得られた。

20

【0277】

IR (KBr) 2937, 2460, 1684, 1501, 1464, 1378, 1215, 1041, 811  $\text{cm}^{-1}$

30

【0278】

同様に

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-2)

収率: 66%

IR (KBr) 3288, 2605, 1684, 1420, 1380, 1217, 1056, 811, 745  $\text{cm}^{-1}$

40

【0279】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-シクロプロピルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-3)

収率: 60%

IR (neat) 3307, 2955, 2593, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1059, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0280】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロヘキシル-N-(2-ヒドロ

50



キシエチル)アミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物3-4)

収率: 48%

IR (KBr) 3297, 2596, 1685, 1214, 1060, 1043, 811  $\text{cm}^{-1}$

【0281】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物3-5)

収率: 48%

IR (KBr) 3306, 2648, 1684, 1217, 1094, 1040, 811  $\text{cm}^{-1}$

【0282】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(1-エチルフロピル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物3-6)

収率: 30%

IR (KBr) 3288, 2971, 1683, 1497, 1464, 1378, 1282, 1212, 1061, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0283】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(3-ヒドロキシフロピル)-N-イソフロピルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物3-7)

収率: 48%

IR (KBr) 3388, 1684, 1216, 1056, 811  $\text{cm}^{-1}$

【0284】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-2-メチルフロピル)-N-イソフロピルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物3-8)

収率: 63%

IR (neat) 3305, 2973, 2834, 1674, 1497, 1464, 1378, 1281, 1210, 1057, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0285】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物3-9)

収率: 46%

IR (KBr) 3368, 2952, 2831, 1684, 1500, 1464, 1378, 1217, 1042, 814  $\text{cm}^{-1}$

【0286】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-n-フロピルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物3-10)

収率: 78%

IR (neat) 3312, 2963, 2619, 1672, 1497, 1463, 1377, 1210, 1045, 810, 751  $\text{cm}^{-1}$

【0287】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メチルフロピル)アミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン



## 塩酸塩 (化合物 3-11)

収率: 61%

IR (KBr) 3308, 2600, 1684, 1213, 1094, 1057, 811  $\text{cm}^{-1}$ 

【0288】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(28)-2-ヒドロキシメチルアソラン-1-イル)プロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン 塩酸塩 (化合物 3-12)

収率: 60%

IR (KBr) 3346, 2600 - 2500, 1684, 1215, 1041, 811  $\text{cm}^{-1}$  10

【0289】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(28)-2-メトキシメチルアソラン-1-イル)プロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン 塩酸塩 (化合物 3-13)

収率: 64%

IR (KBr) 3424, 2600-2400, 1676, 1210, 1094, 1044, 810  $\text{cm}^{-1}$ 

【0290】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(38)-ヒドロキシアソラン-1-イル)プロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン 塩酸塩 (化合物 3-14) 20

収率: 92%

IR (neat) 3306, 2956, 2594, 1673, 1498, 1463, 1378, 1211, 1044, 810, 755  $\text{cm}^{-1}$ 

【0291】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(28)-メトキシカルボニルアソラン-1-イル)プロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン 塩酸塩 (化合物 3-15) 30

収率: 82%

IR (KBr) 2545, 1747, 1678, 1236, 1210, 1044, 810  $\text{cm}^{-1}$ 

【0292】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-n-ブチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアソリン 塩酸塩 (化合物 3-16)

収率: 95%

IR (neat) 3306, 2960, 2604, 1673, 1498, 1464, 1378, 1210, 1058, 810, 755  $\text{cm}^{-1}$  40

【0293】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロペンチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン 塩酸塩 (化合物 3-17)

収率: 49%

IR (neat) 3306, 2957, 2594, 1675, 1497, 1464, 1377, 1282, 1210, 1046, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$ 

【0294】 50

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 (化合物 3-18)

収率: 72%

IR (KBr) 3315, 2950, 1680, 1500, 1464, 1377, 1211, 1043, 809  $\text{cm}^{-1}$

【0295】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 3-19)

収率: 87%

IR (neat) 3326, 2956, 2579, 2485, 1674, 1498, 1464, 1378, 1211, 1042, 810, 755  $\text{cm}^{-1}$

【0296】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 3-20)

収率: 82%

IR (KBr) 3210, 2958, 2865, 1679, 1501, 1463, 1378, 1298, 1211, 1049, 808  $\text{cm}^{-1}$

【0297】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-メチルブチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 (化合物 3-21)

収率: 80%

IR (neat) 3304, 2958, 2596, 1676, 1498, 1464, 1378, 1281, 1210, 1094, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0298】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(1,8)-2-ヒドロキシ-1-イソプロピルエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 (化合物 3-22)

収率: 72%

IR (neat) 3334, 2458, 1673, 1211, 1058, 1045, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0299】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-23)

収率: 88%

IR (KBr) 2943, 2643, 1673, 1573, 1498, 1464, 1378  $\text{cm}^{-1}$

【0300】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合物 3-24)

収率: 79%

IR (KBr) 3418, 2943, 2643, 1673, 1573, 1498, 1464, 1378  $\text{cm}^{-1}$

【0301】

10

20

30

40

50

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-25)

収率: 81%

IR (neat) 2466, 1673, 1210, 1116, 1045, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0302】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-ベンジル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-26)

収率: 89%

IR (neat) 2942, 2498, 1674, 1497, 1464, 1377, 1210, 1045, 810, 752  $\text{cm}^{-1}$

【0303】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロヘキシル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-27)

収率: 57%

IR (neat) 2939, 2487, 1674, 1497, 1464, 1377, 1210, 1052, 810, 752  $\text{cm}^{-1}$

【0304】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-28)

収率: 71%

IR (KBr) 2964, 2776, 2450, 1680, 1499, 1462, 1377, 1211, 1054, 811  $\text{cm}^{-1}$

【0305】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソブチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-29)

収率: 79%

IR (neat) 2592, 1674, 1210, 1117, 1043, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0306】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-30)

収率: 81%

IR (neat) 2600 - 2400, 1674, 1210, 1114, 1046, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0307】

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ベンジロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-31)

収率: 73%

IR (neat) 2500 - 2400, 1674, 1210, 1106, 1046, 810, 751, 700  $\text{cm}^{-1}$

【0308】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(3-シクロヘキシルプロピル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-32)

収率：61%

IR (KBr) 2922, 2608, 1676, 1498, 1464, 1378, 1210  $\text{cm}^{-1}$

【0309】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-33)

IR (neat) 2600-2400(b), 1675, 1210, 1108, 1046, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0310】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(シクロプロピルメチル)-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-34)

収率：73%

IR (neat) 2936, 2588, 1676, 1499, 1464, 1377, 1210, 1040, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0311】

3-アセチル-2-[2-(3-(N,N-ビス(2-エトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-35)

収率：99%

IR (neat) 2973, 2878, 2459, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1118, 1047, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0312】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシベンジル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-36)

収率：45%

IR (neat) 2941, 2506, 1675, 1605, 1590, 1498, 1464, 1378, 1282, 1050, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0313】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(ピリジル-2-イルメチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-37)

収率：64%

IR (neat) 2961, 2457, 2062, 1674, 1618, 1497, 1464, 1379, 1282, 1212, 1056, 754  $\text{cm}^{-1}$

【0314】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-38)

収率：67%

IR (neat) 2943, 2495, 1675, 1574, 1498, 1464, 1378, 1211, 810, 751  $\text{cm}^{-1}$

【0315】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物3-39)

10

20

30

40

50

収率：38%

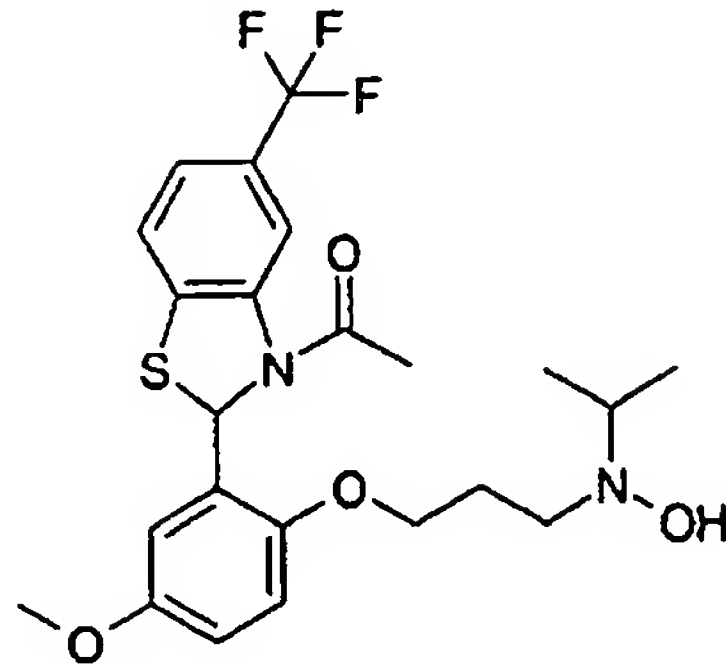
IR (neat) 2941, 2496, 1668, 1574, 1498,  
1465, 1378, 1282, 1210, 1054, 809  $\text{cm}^{-1}$

【0316】

実施例4

3-アセチル-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン (化合物4-1)

【化114】



10

【0317】

実施例3と同様にして、3-アセチル-2-[2-(3-クロロフロボキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン (400mg) から標的化合物が231mg (53%) 得られた。

【0318】

IR (KBr) 3200, 2972, 1675, 1596, 1501  $\text{cm}^{-1}$

【0319】

同様に

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物4-2)

30

収率：50%

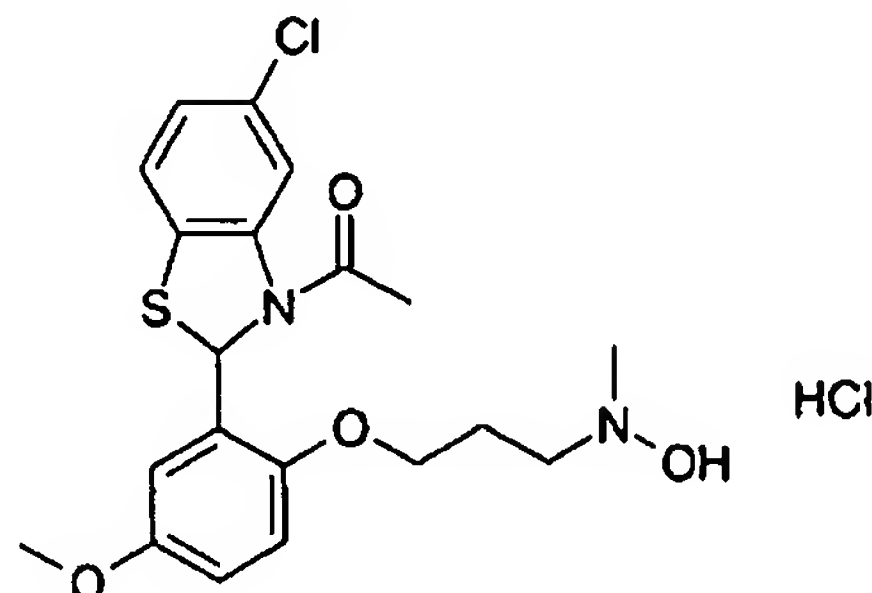
IR (KBr) 3338, 2970, 2632, 1680, 1595, 1499, 1430, 1323  $\text{cm}^{-1}$

【0320】

実施例5

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)フロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物5-1)

【化115】



40

50

## 【0321】

実施例3と同様にして、3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(551mg)から標的化合物が376mg(58%)得られた。

## 【0322】

IR (neat) 2944, 2834, 1680, 1497, 1463, 1408, 1379, 1282, 1211, 754  $\text{cm}^{-1}$

## 【0323】

同様に

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物5-2) 10

収率: 87%

IR (neat) 2937, 2619, 2494, 1682, 1497, 1463, 1408, 1380, 1323, 1282, 1240, 1106, 1043, 754  $\text{cm}^{-1}$

## 【0324】

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物5-3) 20

収率: 92%

IR (neat) 3304, 2953, 2624, 1678, 1498, 1463, 1380, 1282, 1211, 1055, 754  $\text{cm}^{-1}$

## 【0325】

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-n-プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物5-4)

収率: 65%

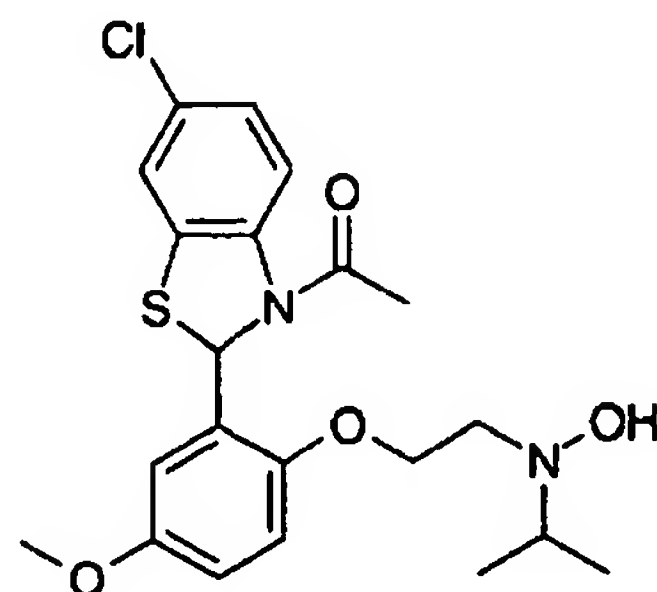
IR (KBr) 3347, 2965, 2624, 1680, 1499, 1464, 1379, 1283, 1211, 1053, 807  $\text{cm}^{-1}$  30

## 【0326】

実施例6

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(化合物6-1)

## 【化116】



40

## 【0327】

実施例3と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-ブromoエトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン(400mg)から標的化合物が234mg(59%)得られた。

50

## 【0328】

IR (KBr) 3233, 2971, 1679, 1592, 1574, 1495, 1463, 1378, 1210, 1052, 810, 756  $\text{cm}^{-1}$

## 【0329】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物6-2)

収率: 76%

IR (neat) 3306, 2951, 2614, 1676  $\text{cm}^{-1}$  10

## 【0330】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-(N-(1S)-2-ヒドロキシ-1-イソプロピルエチル)アミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物6-3)

収率: 75%

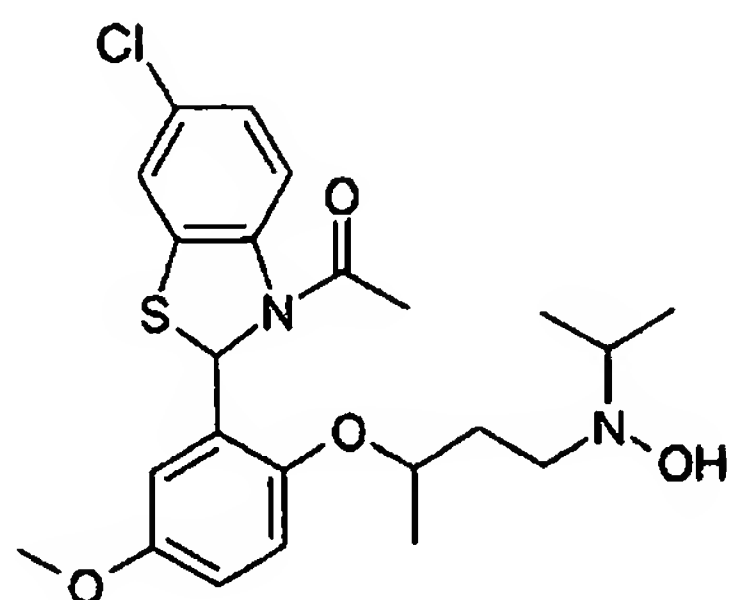
IR (neat) 3322, 2800-2600, 1674, 1210, 1095, 810  $\text{cm}^{-1}$

## 【0331】

実施例7

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合物7-1) 20

【化117】



30

## 【0332】

実施例3と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(1-メチル-3-パラトルエンスルホニルオキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (1,709) から標的化合物が397mg (28%) 得られた。

## 【0333】

IR (KBr) 3280, 2975, 2935, 2835, 1679, 1573, 1494, 1465, 1377, 1210, 810, 756  $\text{cm}^{-1}$  40

## 【0334】

同様に

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物7-2)

収率: 40%

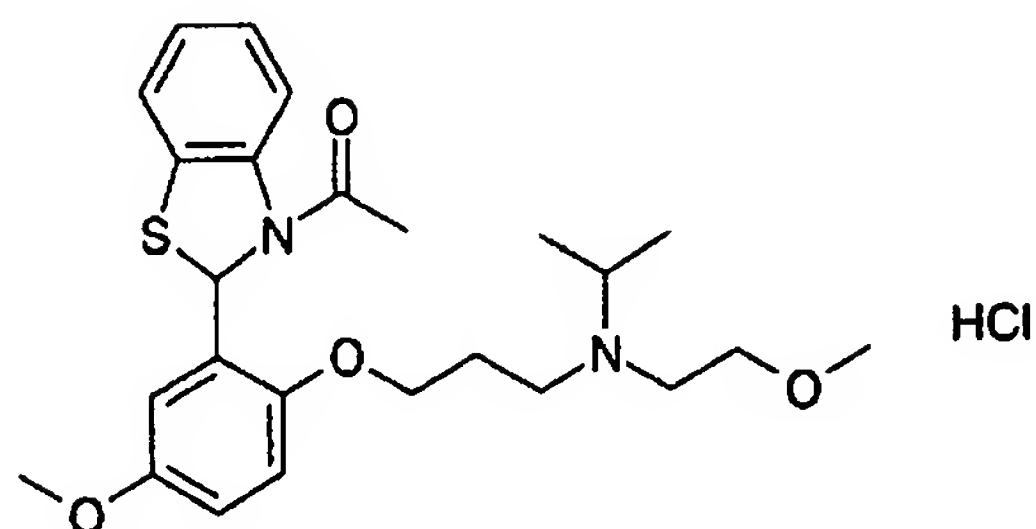
IR (neat) 3317, 2975, 2630, 1677, 1574, 1495, 1465, 1377, 1209, 1040, 810  $\text{cm}^{-1}$

## 【0335】

50

## 実施例 8

3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 8-1)  
【化 1 1 8】



10

## 【0336】

実施例 3 と同様にして、3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (500 mg) から標的化合物が 474 mg (81%) 得られた。

## 【0337】

IR (neat) 2934, 2884, 2454, 1674, 1577, 1498, 1466, 1380, 1279, 1210, 1116, 1044, 751  $\text{cm}^{-1}$  20

## 【0338】

同様に

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 8-2)

収率: 76%

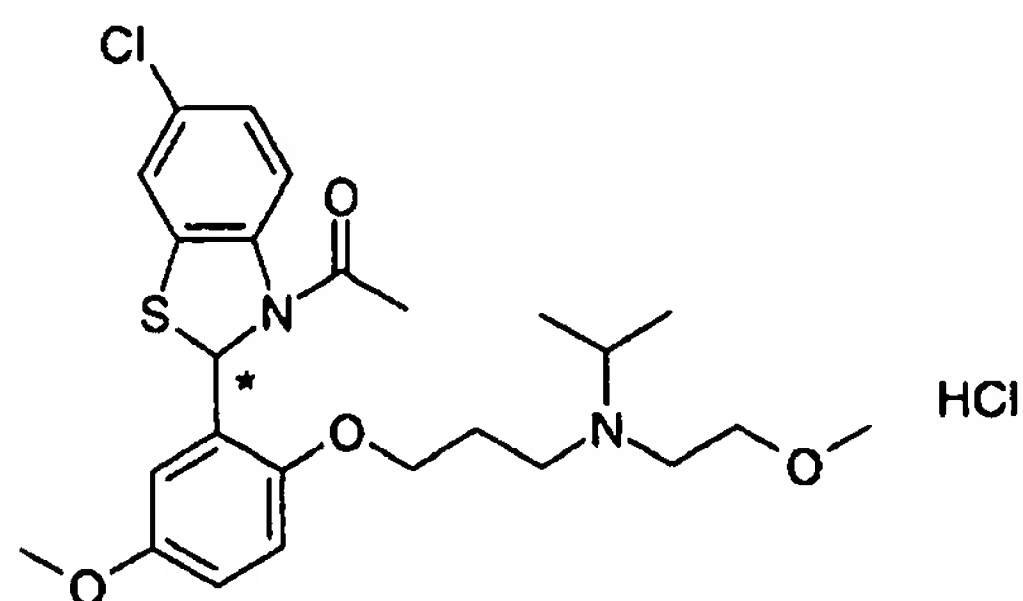
IR (neat) 2968, 2871, 2479, 1674, 1592, 1577, 1497, 1466, 1322  $\text{cm}^{-1}$

## 【0339】

実施例 9

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-1)

【化 1 1 9】



40

## 【0340】

実施例 3 と同様にして、(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (1.50 g) から標的化合物が 1.53 g (80%) 得られた。

## 【0341】

IR (KBr) 2938, 2835, 2607, 2495, 1677, 1 50



499. 1465  $\text{cm}^{-1}$

【0342】

同様に

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - ヒドロキシエチル )  
- N - イソプロピルアミノ ) プロキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン

塩酸塩 ( 化合物 9 - 2 )

収率 : 78 %

IR (neat) 3307. 2939. 2609. 1687. 1497.  
1465. 1376. 1211. 1061. 810  $\text{cm}^{-1}$

【0343】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - エトキシエチル ) -  
N - イソプロピルアミノ ) プロキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン 塩

酸塩 ( 化合物 9 - 3 )

収率 : 49 %

IR (neat) 2973. 2940. 2881. 2602. 2479.  
1675. 1592. 1574. 1498. 1464  $\text{cm}^{-1}$

【0344】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - N - ( チオ  
フェン - 2 - イルメチル ) アミノ ) プロキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾ  
リン 塩酸塩 ( 化合物 9 - 4 )

収率 : 14 %

IR (neat) 2937. 2478. 1675. 1499. 1464.  
1377. 1238. 1043. 809. 711  $\text{cm}^{-1}$

【0345】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( フラン - 2 - イルメチル  
) - N - イソプロピルアミノ ) プロキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 ( 化合物 9 - 5 )

収率 : 62 %

IR (neat) 2970. 2471. 1677. 1499. 1465.  
1347. 1210. 1043. 809. 747  $\text{cm}^{-1}$

【0346】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( ( 2S ) - 2 - ヒドロキシメチ  
ルアゾラン - 1 - イル ) プロキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン 塩酸  
塩 ( 化合物 9 - 6 )

収率 : 36 %

IR (neat) 3331. 2951. 2619. 1674. 1465.  
1348. 1239. 1043. 810  $\text{cm}^{-1}$

【0347】

(+) - 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( 3 - ( ( 2S ) - 2 - アミノカルボニルアゾラン -  
1 - イル ) プロキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] - 6 - クロロベンゾチアゾリン 塩酸  
塩 ( 化合物 9 - 7 )

収率 : 60 %

IR (neat) 3376. 2958. 1681. 1577. 1465.  
1378. 1211. 1044. 810  $\text{cm}^{-1}$

【0348】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( ( 2S ) - 2 - メトキシカルボ  
ニルアゾラン - 1 - イル ) プロキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ベンゾチアゾリン 塩  
酸塩 ( 化合物 9 - 8 )

収率 : 71 %

IR (neat) 2955. 2855. 2554. 1747. 1679.

10

20

30

40

50

1 5 7 4 . 1 4 6 5 . 1 3 4 8 . 1 2 1 0 . 1 0 4 5 . 8 1 0  $\text{cm}^{-1}$

【0349】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( ( 2 8 ) - 2 - メトキシメチル  
アソラン - 1 - イル ) フロボキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩  
(化合物 9 - 9)

収率 : 70 %

IR (neat) 2 9 4 0 . 2 8 3 6 . 2 6 1 0 . 1 6 7 6 . 1 5 7 4 .  
1 4 6 5 . 1 3 4 8 . 1 2 3 8 . 1 0 4 1 . 8 1 0  $\text{cm}^{-1}$

【0350】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - エチル - N - イソプロピル  
アミノ ) フロボキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 (化合物 9 -  
10)

収率 : 19 %

IR (KBr) 2 9 6 2 . 2 6 4 0 . 2 4 9 2 . 1 6 7 7 . 1 5 0 0 . 1  
4 6 5 . 1 3 7 7 . 1 2 1 0 . 1 0 4 5 . 8 1 0  $\text{cm}^{-1}$

【0351】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N , N - ジイソプロピルアミノ  
) フロボキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 (化合物 9 - 11)

収率 : 10 %

IR (KBr) 2 9 6 4 . 2 6 5 3 . 1 6 7 9 . 1 4 9 9 . 1 4 6 5 . 1 20  
3 7 7 . 1 2 1 0 . 1 0 4 7 . 8 1 0  $\text{cm}^{-1}$

【0352】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - N - メチル  
アミノ ) フロボキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 (化合物 9 -  
12)

収率 : 74 %

IR (neat) 2 9 6 5 . 1 6 8 1 . 1 4 9 8 . 1 4 6 5 . 1 3 7 6 .  
1 2 1 1 . 1 0 4 7 . 8 1 0  $\text{cm}^{-1}$

【0353】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( ( 2 8 ) - 2 - ジメチルアミノ  
カルボニルアソラン - 1 - イル ) フロボキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリ  
ン 塩酸塩 (化合物 9 - 13)

収率 : 67 %

IR (KBr) 2 9 5 4 . 1 6 5 6 . 1 5 7 4 . 1 4 6 4 . 1 3 7 9 . 1  
1 5 9 . 1 0 4 2 . 8 0 9  $\text{cm}^{-1}$

【0354】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メ  
チルフロピル ) - N - イソプロピルアミノ ) フロボキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペン  
ソチアソリン 塩酸塩 (化合物 9 - 14)

収率 : 35 %

IR (KBr) 3 3 3 1 . 2 9 5 7 . 2 6 3 9 . 1 6 7 6 . 1 4 9 9 . 1  
4 6 5 . 1 3 7 9 . 1 2 1 0 . 1 0 5 6 . 8 1 0  $\text{cm}^{-1}$

【0355】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ヒドロキシ - N - イソプロ  
ピルアミノ ) フロボキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 (化合物  
9 - 15)

収率 : 16 %

IR (KBr) 3 3 4 7 . 2 9 4 2 . 1 6 7 8 . 1 4 9 9 . 1 4 6 5 . 1  
3 7 8 . 1 2 1 0 . 1 0 4 4 . 8 1 0  $\text{cm}^{-1}$

【0356】

(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルアミノ ) フロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 ( 化合物 9 - 16 )

収率 : 51 %

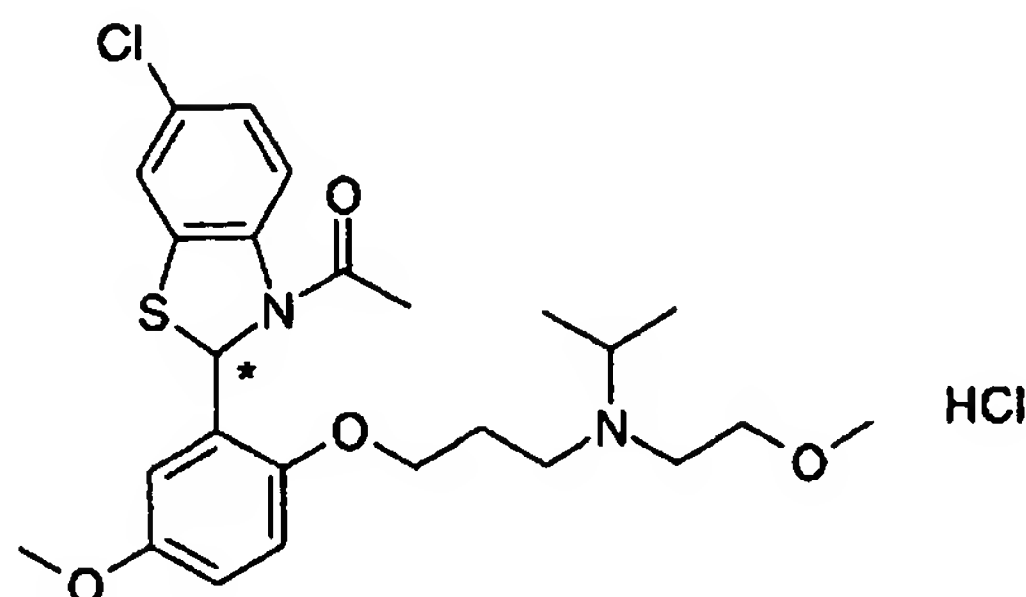
IR (KBr) 3319, 2957, 2633, 1676, 1500, 1465, 1377, 1210, 1050, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0357】

実施例 10

(-) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - イソプロピル - N - ( 2 - メトキシエチル ) アミノ ) フロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 ( 化合物 10 - 1 )

【化 120】



20

【0358】

実施例 3 と同様にして、(-) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - クロロフロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン ( 1.09 g ) から標的化合物が 790 mg ( 56 % ) 得られた。

【0359】

IR (neat) 2939, 2487, 1675, 1498, 1464, 1210, 1116, 1042, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0360】

同様に

(-) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - イソプロピルアミノ ) フロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 ( 化合物 10 - 2 )

収率 : 60 %

IR (KBr) 3294, 2936, 2591, 1688, 1497, 1465, 1374, 1283, 1211, 1061, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0361】

(-) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - エトキシエチル ) - N - イソプロピルアミノ ) フロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 ( 化合物 10 - 3 )

収率 : 61 %

IR (neat) 2973, 2936, 2881, 2617, 2486, 1717, 1676, 1592, 1573, 1498, 1464  $\text{cm}^{-1}$

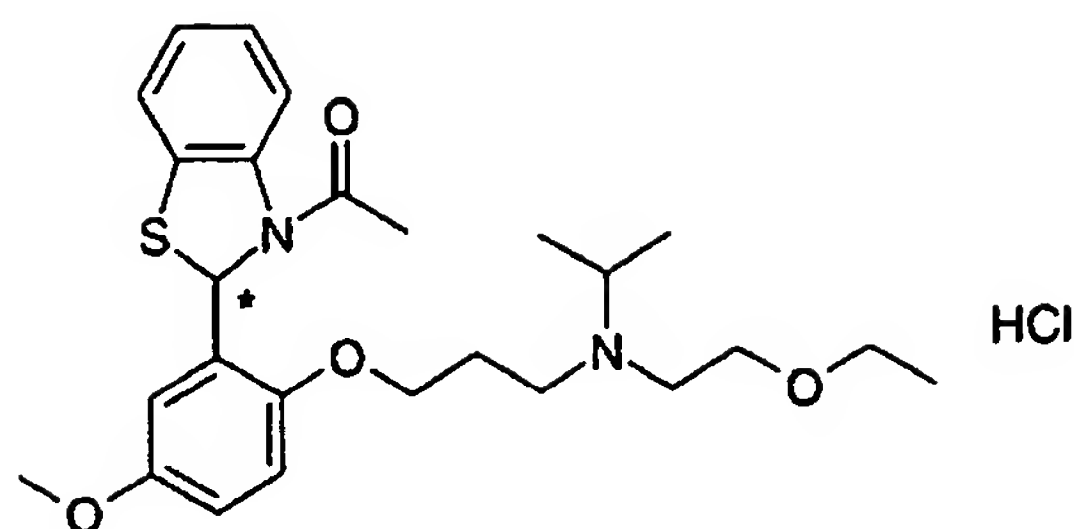
【0362】

実施例 11

(+) - 3 - アセチル - 2 - [ 2 - ( 3 - ( N - ( 2 - エトキシエチル ) - N - イソプロピルアミノ ) フロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] ペンソチアソリン 塩酸塩 ( 化合物 11 - 1 )

50

## 【化 1 2 1】



10

## 【0363】

実施例 3 と同様にして、(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(966mg)]から標的化合物が677mg(52%)得られた。

## 【0364】

IR (neat) 2968, 2611, 1967, 1675, 1592, 1577, 1497, 1466, 1380, 1278, 1210, 1160, 1107, 1046, 750  $\text{cm}^{-1}$

## 【0365】

同様に

20

(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物 11-2)

収率: 95%

IR (neat) 2968, 2611, 1967, 1675, 1592, 1577, 1497, 1466, 1380, 1211, 1117, 1046, 751  $\text{cm}^{-1}$

## 【0366】

(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物 11-3)

30

収率: 37%

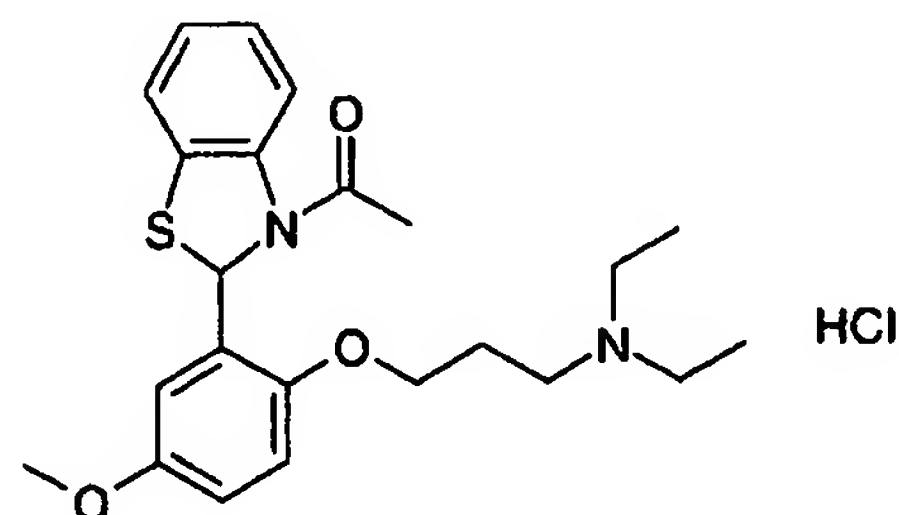
IR (neat) 3321, 2963, 2621, 1672, 1592, 1497, 1382, 1211, 1047, 752  $\text{cm}^{-1}$

## 【0367】

実施例 12

3-アセチル-2-[2-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(化合物 12-1)

## 【化 1 2 2】



40

## 【0368】

3-アセチル-2-(3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン(70

50

0 m<sup>g</sup>. 2. 32 mmol) トリフェニルホスフィン (609 m<sup>g</sup>. 2. 32 mmol) の無水テトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、室温でアソジカルボン酸ジイソプロピル (470 m<sup>g</sup>. 2. 32 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液、3-ジメチルアミノ-1-プロパノール (0. 35 ml. 2. 32 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を順次加えて2日間攪した。反応液を濃縮後、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: 酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製した。得られる油状物に酢酸エチル (2 ml) を加え、氷冷下で攪しながら4N-塩化水素酢酸エチル溶液 (5 ml) を加えた。反応液を同温で10分間攪後、溶媒を減圧留去すると標的化合物が775 m<sup>g</sup> (74%) 得られた。

【0369】

IR (neat) 2944, 2581, 2468, 1672, 1498, 1466, 1382, 1279, 1244, 1210, 1044, 752 cm<sup>-1</sup>

【0370】

3-アセチル-2-[2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物12-2)

収率: 62%

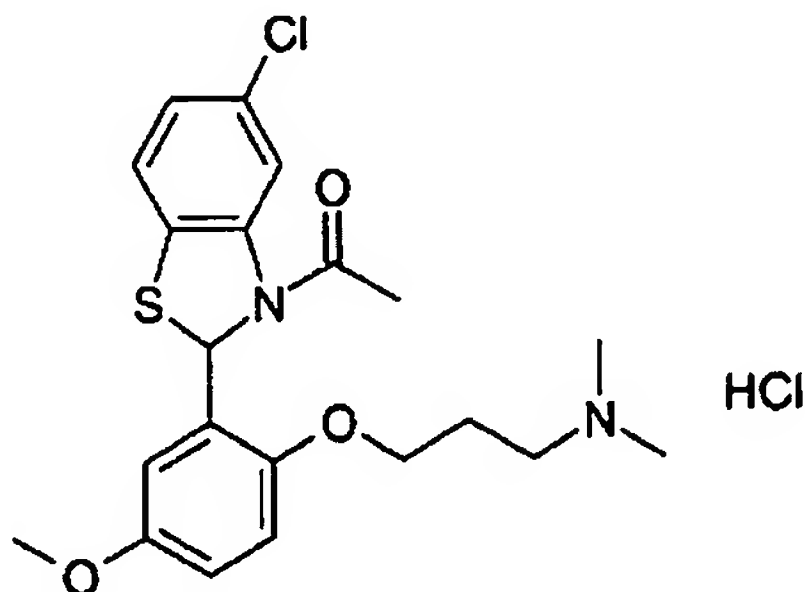
IR (KBr) 2967, 2870, 1676, 1496, 1464, 1382, 1351, 1283, 1210, 1030, 754 cm<sup>-1</sup>

【0371】

実施例13

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物13-1)

【化123】



【0372】

実施例7と同様にして、3-アセチル-5-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (600 m<sup>g</sup>) から標的化合物が407 m<sup>g</sup> (50%) 得られた。

【0373】

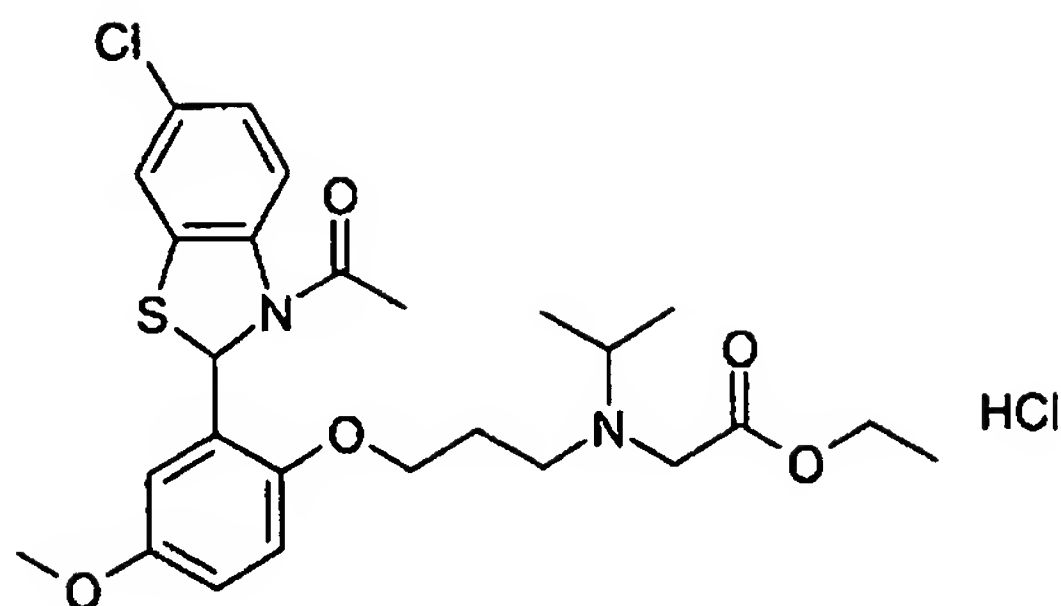
IR (KBr) 2961, 2572, 2510, 2449, 1683, 1496, 1464, 1376, 1315, 1211, 1042, 842 cm<sup>-1</sup>

【0374】

実施例14

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エトキシカルボニルメチル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物14-1)

【化124】



10

## 【0375】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (実施例3で記載の化合物) (474 mg, 1.08 mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液に、室温で炭酸カリウム (299 mg, 2.16 mmol)、プロモ酢酸エチル (0.13 ml, 1.13 mmol) を加えた。反応液を室温で1.5時間攪した後、水 (30 ml) を加えジエチルエーテル (50 ml) で抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。ジエチルエーテルを減圧留去し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製した。得られる油状物にメタノール (2 ml) を加え、氷冷下で攪しながら10%-塩化水素メタノール溶液 (5 ml) を加えた。反応液を同温で5分間攪後、溶媒を減圧留去すると、標的化合物が542 mg (90%) 得られた。

20

## 【0376】

IR (neat) 3406, 2942, 2458, 1747, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1042, 810, 753  $\text{cm}^{-1}$

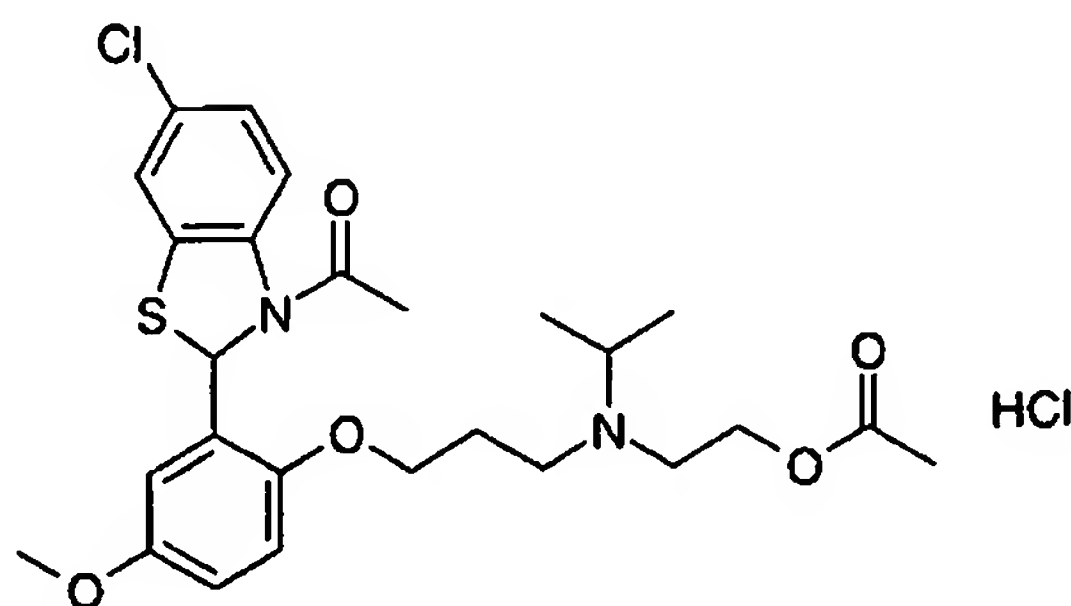
## 【0377】

## 実施例15

2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物15-1)

30

## 【化125】



40

## 【0378】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (300 mg, 0.58 mmol) のピリジン (0.47 ml, 5.80 mmol) 溶液に、氷冷下で無水酢酸 (0.26 ml, 2.91 mmol) を加えた後、室温で2時間攪した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去した。得られた油状物を酢酸エチル (1 ml)

50

1) に溶解した後、氷冷下で 4 N-塩化水素酢酸エチル溶液 (0.5 ml) を加えた。反応液を減圧濃縮すると、標的化合物が 277 mg (92%) 得られた。

【0379】

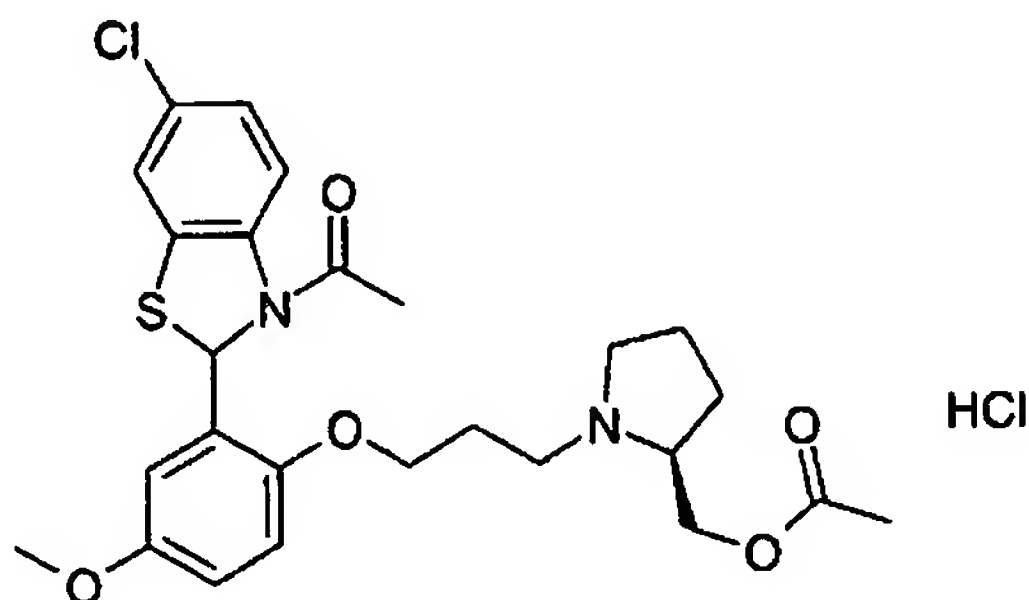
IR (neat) 2604, 1745, 1676, 1211, 1050, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0380】

実施例 16

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(28)-2-アセトキシメチルアソラン-1-イル)アロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン 塩酸塩 (化合物 16-1)

【化126】



【0381】

実施例 15 と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(28)-2-ヒドロキシメチルアソラン-1-イル)アロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン (500 mg) から標的化合物が 556 mg (95%) 得られた。

【0382】

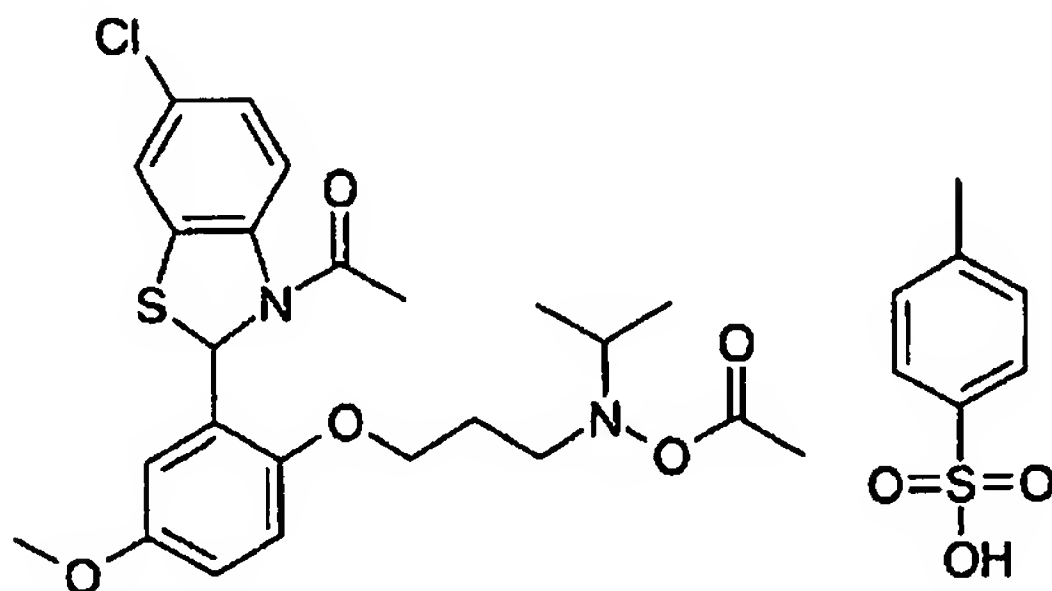
IR (KBr) 2594, 1745, 1676, 1210, 1045, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0383】

実施例 17

2-[2-(3-(N-アセトキシ-N-イソプロピルアミノ)アロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアソリン パラトルエンスルホン酸塩 (化合物 17-1)

【化127】



【0384】

実施例 15 と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)アロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアソリン (300 mg) から標的化合物が 266 mg (60%) 得られた。

【0385】

IR (KBr) 3700 - 2000, 1805, 1722, 1679,

10

20

30

40

50

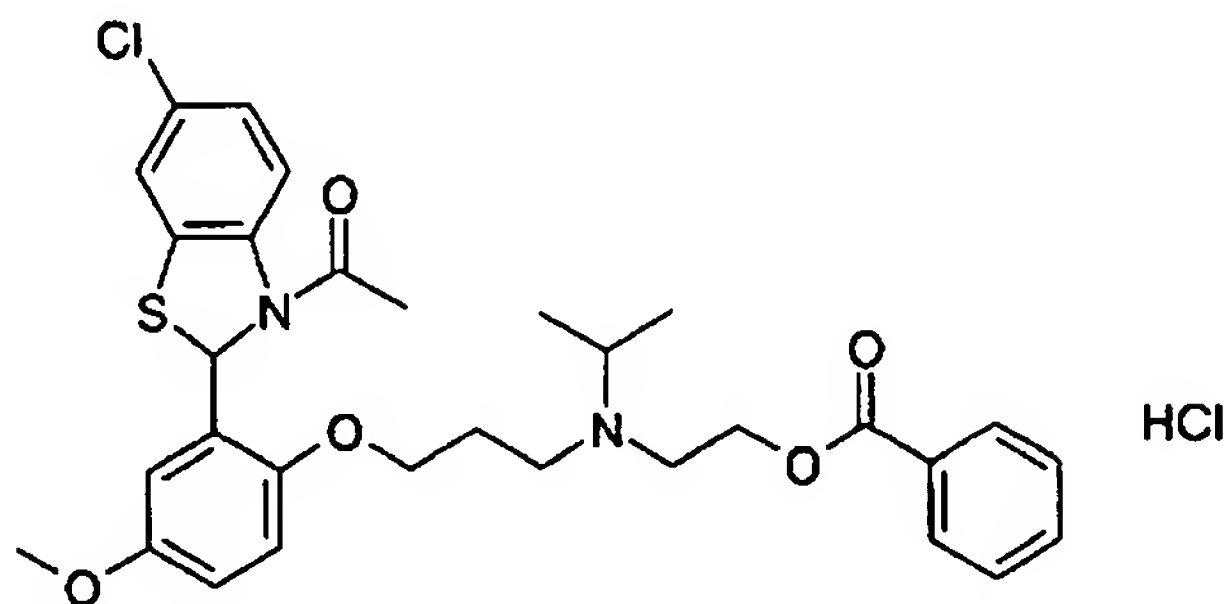
1573. 1499. 1464  $\text{cm}^{-1}$

【0386】

実施例18

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-フェニルカルボキシエチル)アミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩(実施例18-1)

【化128】



10

【0387】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩(300mg, 0.58mmol)、ピリジン(0.39ml, 4.70mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液に、氷冷下で塩化ベンゾイル(0.20ml, 1.20mmol)を加えた。同温で2時間攪した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え酢酸エチル(50ml)で抽出した。酢酸エチル層を10%クエン酸水溶液(50ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(移動層: 酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製した。得られた油状物を酢酸エチル(1ml)に溶解した後、氷冷下で4N-塩化水素酢酸エチル溶液(0.5ml)を加えた。反応液を減圧濃縮すると、標的化合物が211mg(62%)得られた。

20

【0388】

IR (neat) 2456. 1721. 1674. 1272. 1210. 1110. 1044. 810. 754. 712  $\text{cm}^{-1}$

【0389】

同様に

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-tert-ブチルカルボニルオキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン塩酸塩(化合物18-2)

収率: 定量的

IR (neat) 2494. 1730. 1678. 1465. 1282. 1158. 1045. 811  $\text{cm}^{-1}$

【0390】

実施例19

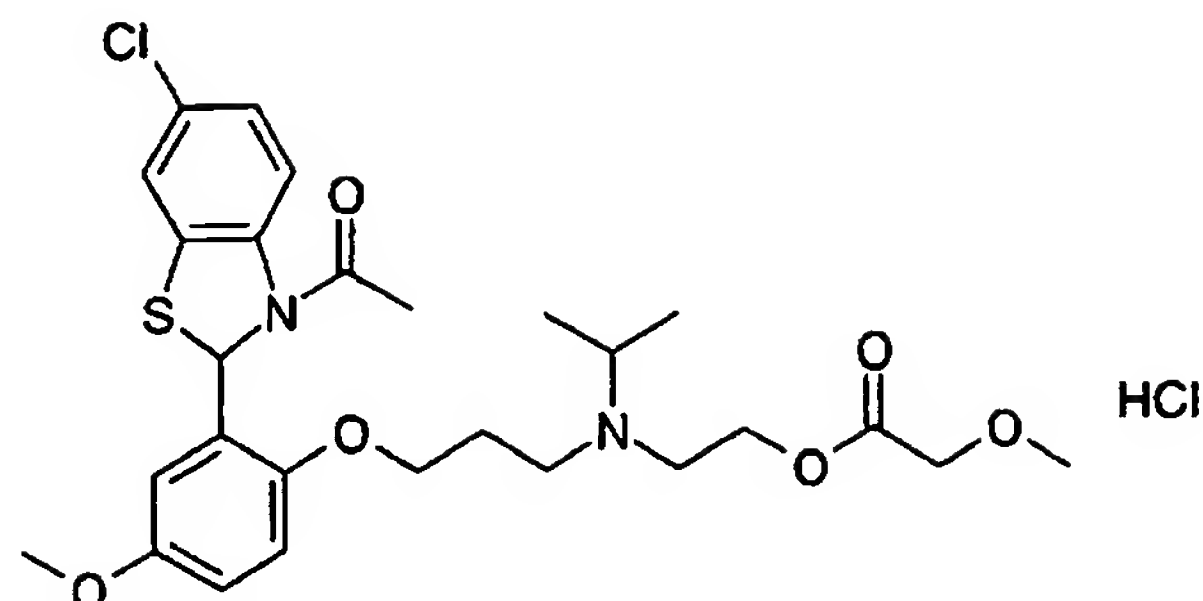
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシアセトキシエチル)アミノ)プロキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩(化合物19-1)

【化129】

30

40





10

## 【0391】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (300 mg, 0.58 mmol) のトリエチルアミン (0.41 ml, 2.90 mmol)、塩化メチレン (1.0 ml) 溶液に、氷冷下で塩化メトキシアセチル (0.08 ml, 0.87 mmol) を加えた。室温で2時間攪した後、反応液に水 (50 ml) を加え酢酸エチル (50 ml) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製した。得られた油状物を酢酸エチル (1 ml) に溶解した後、氷冷下で4N-塩化水素酢酸エチル溶液 (0.2 ml) を加えた。反応液を減圧濃縮すると、標的化合物が340 mg (定量的) 得られた。

20

## 【0392】

IR (neat) 2477, 1757, 1676, 1281, 1127, 1043, 810  $\text{cm}^{-1}$

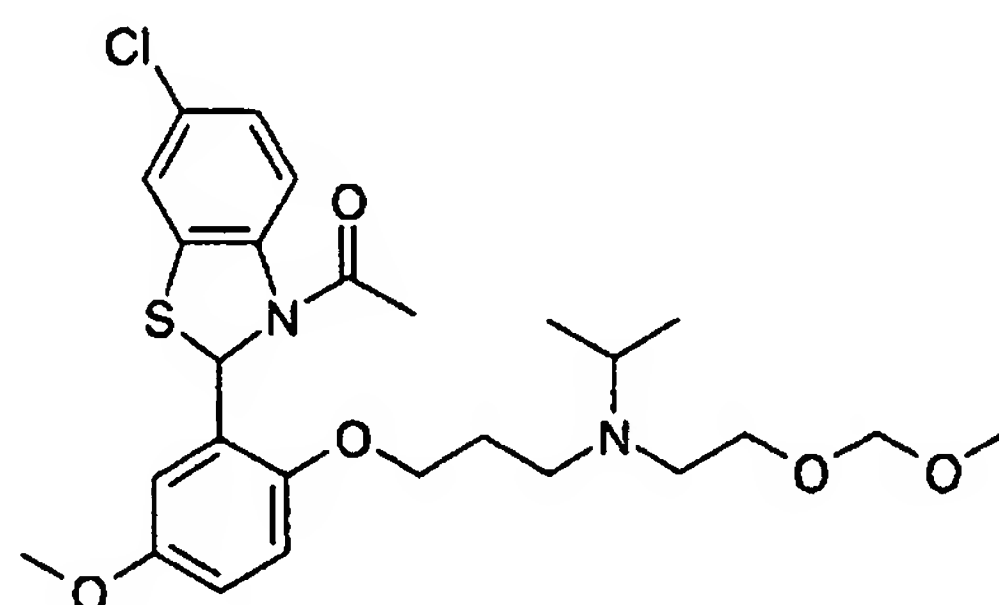
## 【0393】

## 実施例20

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-(2-メトキシメチルオキシエチル))アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合物20-1)

30

## 【化130】



40

## 【0394】

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (235 mg, 0.46 mmol) の塩化メチレン (2.0 ml) 溶液に、氷冷下でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.18 ml, 1.01 mmol)、クロロジメチルエーテル (0.05 ml, 0.55 mmol) を加えた。室温で3.5時間攪した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動層

50

：クロロホルム／メタノール＝20／1）で精製すると、標的化合物が124mg（52%）得られた。

【0395】

IR (neat) 1682, 1234, 1151, 1108, 1043, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0396】

同様に

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン（化合物20-2）

10

収率：71%

IR (neat) 1681, 1210, 1161, 1044, 810  $\text{cm}^{-1}$

【0397】

【製剤例】

本化合物の一般的な製剤例を以下に示す。

【0398】

1)錠剤

処方1 100mg中

本発明化合物

1mg

20

乳糖

66.4mg

トウモロコシデンプン

20mg

カルボキシメチルセルロースカルシウム

6mg

ヒドロキシプロピルセルロース

4mg

ステアリン酸マグネシウム

0.6mg

【0399】

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤）2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る（以下の処方の錠剤も同じ）。また、本発明化合物および添加物の量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

30

【0400】

2)カプセル剤

処方1 150mg中

本発明化合物

5mg

乳糖

145mg

【0401】

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

【0402】

【薬理試験】

40

1. GTP結合活性測定系におけるκオピオイド受容体アゴニスト活性試験

薬物のκオピオイド受容体に対するアゴニスト活性を評価する方法として、ヒトκオピオイド受容体を用いて放射標識したグアノシン5'-三リン酸（GTP）を用いる方法がJinmin et al.によりJ. Pharmacol. Exp. Ther., 282, 676-684 (1997)に報告されている。そこで上記文献に記載された方法に準じて、被験化合物のκオピオイド受容体アゴニスト活性（作用）を評価検討した。

【0403】

（インキュベーション用緩衝液の調製）

N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸（HEPES, 4.77%）、塩化マグネシウム・六水和物（2.03%）、塩化ナトリウム（5.84%）

50

)、エチレンジアミンニ酢酸・ニナトリウム塩 (EDTA・2Na, 0.37g)、D-ジチオスレイトール (DTT, 0.15g) およびウシ血清アルブミン (BSA, 1.0g) を超純水に溶解し、水酸化ナトリウムにて pH を 7.4 とした後、さらに超純水を加えて全量 1 L とし、インキュベーション用緩衝液を調製した。

#### 【0404】

(10%ジメチルスルホキシド-インキュベーション用緩衝液の調製)

ジメチルスルホキシド (DMSO) 1 容量に対してインキュベーション用緩衝液 9 容量を加え、10% DMSO-インキュベーション用緩衝液を調製した。

#### 【0405】

(50 mM トリス-塩酸緩衝液の調製)

トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩酸塩 (TRIS-A-HCl, 66.1g) およびトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (TRIS-A-Base, 9.7g) を超純水にて溶解した後、全量 10 L とし、50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を調製した。

#### 【0406】

( $\kappa$  受容体膜標品の調製)

氷冷下、ヒト  $\kappa$  オピオイド受容体膜標品 (100 unit/ml) をインキュベーション用緩衝液にて 60 倍に希釈した。尚、この膜標品は氷冷下にて保存した。

#### 【0407】

(被験化合物溶液の調製)

被験化合物を 100% DMSO 溶液に溶解し、 $10^{-3}$  M 被験化合物溶液とした後、この  $10^{-3}$  M 被験化合物溶液にインキュベーション用緩衝液を加えて、 $10^{-4}$  M 被験化合物溶液とした。次いで、この  $10^{-4}$  M 被験化合物溶液に 10% ジメチルスルホキシド-インキュベーション用緩衝液を加え、 $10^{-5}$  M、 $10^{-6}$  M、 $10^{-7}$  M、 $10^{-8}$  M または  $10^{-9}$  M の被験化合物溶液を調製した。

#### 【0408】

(陽性対照薬 ((-) -U-50488) 溶液の調製)

本試験において、 $\kappa$  オピオイド受容体アゴニストとして知られている薬物 ((-) -U-50488 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, 7-12 (1983))) を陽性対照薬として用いた。

#### 【0409】

((-) -U-50488 を 100% DMSO 溶液に溶解し、 $10^{-3}$  M 陽性対照薬溶液とした後、この  $10^{-3}$  M 陽性対照薬溶液にインキュベーション用緩衝液を加え、 $10^{-4}$  M 被験化合物溶液とした。次いで、この  $10^{-4}$  M 陽性対照薬溶液に 10% DMSO-インキュベーション用緩衝液を加え、 $10^{-6}$  M 陽性対照薬溶液を調製した。

#### 【0410】

(GDP 5'-ニリン酸 (GDP) 溶液の調製)

GDP を超純水に溶解し、 $10^{-3}$  M GDP 溶液とし、この  $10^{-3}$  M GDP 溶液にインキュベーション用緩衝液を加え、 $10^{-5}$  M GDP 溶液を調製した。

#### 【0411】

(放射性標識試薬の調整)

$10^{-3}$  M の [ $^3$ H] GTP  $\gamma$ S にインキュベーション用緩衝液を加え希釈し、 $10^{-9}$  M 放射性標識試薬を調製した。

#### 【0412】

(試験方法)

1. ガラス管にインキュベーション用緩衝液 (50  $\mu$ l)、10 mM GDP 溶液 (50  $\mu$ l)、 $\kappa$  オピオイド受容体膜標品 (300  $\mu$ l)、被験化合物溶液および [ $^3$ H] GTP  $\gamma$ S (50  $\mu$ l) を加えた後、30℃で 60 分間インキュベーションした。

#### 【0413】

2. これに 50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を加えて反応を停止し、GF/B

10

20

30

40

50

フィルターを用いて吸引 過した後、GF/Bフィルター上を50 mMトリスー塩酸緩衝液(3 ml)で3回洗浄した。

【0414】

3. GF/Bフィルターを風乾した後、オートマチックディスペンサーを用いて、GF/Bフィルター上の残 部分をくり抜き、バイアルに入れた。

【0415】

4. そのバイアルにシンチソールEX-H(5 ml)を加え、サンプル溶液とした後、サンプル溶液中の放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて、1分間測定した。なお、放射活性はCPM(counts per minute)で表した。

【0416】

( $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト活性の計算式)

$\kappa$ オピオイド受容体に対する被験化合物のアゴニスト活性は、 $10^{-8}$  Mの(-)-U50488の $[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合を100%とした時の $[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合%として表した。すなわち、次式により $[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合を算出した。

【0417】

$[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合% = [被験化合物の $[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合(cpm) - 溶媒の $[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合(cpm)] / [陽性対照薬( $10^{-8}$  M(-)-U50488)の $[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合(cpm) - 溶媒の $[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合(cpm)] × 100

【0418】

(試験結果)

以下に試験結果の一例として、被験化合物(化合物3-2、化合物3-11、化合物3-12、化合物3-14、化合物3-25、化合物3-33、化合物3-38、化合物4-2、化合物5-3、化合物7-2、化合物8-1、化合物9-1、化合物9-2、化合物9-3、化合物9-4、化合物9-5、化合物9-10、化合物9-11、化合物9-12、化合物9-16、化合物10-1、化合物10-2、化合物10-3、化合物11-1、化合物11-3、化合物20-1および化合物20-2)を $10^{-9}$  Mとした時の $[^3H]$ GTP $\gamma$ S結合( $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト)活性(%)を表1に示す。

【0419】

【表1】

10

20

30

被験化合物	[ <sup>35</sup> S]GTP γ S結合%
化合物 3 - 2	66.5
化合物 3 - 1 1	53.7
化合物 3 - 1 2	75.6
化合物 3 - 1 4	59.8
化合物 3 - 2 5	67.9
化合物 3 - 3 3	75.8
化合物 3 - 3 8	58.4
化合物 4 - 2	65.1
化合物 5 - 3	51.2
化合物 7 - 2	62.9
化合物 8 - 1	103.0
化合物 9 - 1	93.2
化合物 9 - 2	103.9
化合物 9 - 3	117.5
化合物 9 - 4	72.1
化合物 9 - 5	132.5
化合物 9 - 1 0	116.8
化合物 9 - 1 1	55.0
化合物 9 - 1 2	107.9
化合物 9 - 1 6	57.2
化合物 1 0 - 1	50.5
化合物 1 0 - 2	65.8
化合物 1 0 - 3	55.7
化合物 1 1 - 1	66.8
化合物 1 1 - 3	85.1
化合物 2 0 - 1	65.1
化合物 2 0 - 2	50.5

10

20

30

## 【0420】

(上記試験結果は、デュプリケイト1回試験の平均値)

上記表1に示したとおり、本化合物は優れたκオピオイド受容体アゴニスト活性(作用)を示した。

## 【0421】

## 2. マウス酢酸ライシング法による抗侵害刺激作用試験

薬物の鎮痛効果を評価する方法として、Anderson et al. によるマウス酢酸ライシング法が汎用されている(Fed. Proc., 18, 412 (1985))。そこで、このマウス酢酸ライシング法を用いて、被験化合物の抗侵害刺激作用試験を行い、被験化合物の鎮痛効果を評価検討した。

40

## 【0422】

(0.7%酢酸溶液の調製)

99.7%酢酸に生理食塩水を加え、0.7%酢酸溶液とした。

## 【0423】

(実験方法)

被験化合物(30mg/kg)の経口投与20分後に0.7%酢酸溶液をマウス体重10g当たり0.1mlの割合で腹腔内投与した。ついで、酢酸投与後、10分から20分の間に発現するライシング回数をカウントすることで抗侵害刺激作用を測定した。

## 【0424】

阻害率は、次式により算出した。

50

## 【0425】

被験化合物の抗侵害刺激作用は、Vehicle群のライシング回数に対する阻害率で表し、次式により算出した。

## 【0426】

阻害率(%) = [ 1 - (薬物投与群のライシング回数 / Vehicle群のライシング回数) ] × 100

## 【0427】

(試験結果)

以下に試験結果の一例として、被験化合物(化合物3-2、化合物3-25、化合物3-33、化合物5-3、化合物7-2、化合物9-1、化合物9-2、化合物9-3、化合物11-1、化合物20-1および化合物20-2)の抗侵害刺激作用を(Vehicle群のライシング回数に対する阻害率(%))を表2に示す。

## 【0428】

【表2】

被験化合物	阻害率(%)
化合物3-2	76.1
化合物3-25	91.0
化合物3-33	99.5
化合物5-3	51.6
化合物7-2	70.0
化合物9-1	97.7
化合物9-2	81.2
化合物9-12	57.8
化合物9-3	100.0
化合物11-1	98.3
化合物20-1	94.8
化合物20-2	81.7

## 【0429】

(上記試験結果は、7例の平均値)

上記表2に示したとおり、本化合物はマウス酢酸ライシング法を用いた抗侵害刺激作用試験において、優れた抗侵害刺激作用を発揮した。

## 【0430】

【発明の効果】

2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体またはその塩類(本化合物)は、優れたκオピオイド受容体アゴニスト活性および抗侵害刺激作用を有している。よって、本化合物は、痛、痒などの治療剤として特に有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 43/00  
C 0 7 D 417/12  
// C 0 7 M 7:00

A 6 1 P 29/00 1 0 1  
A 6 1 P 43/00 1 0 5  
C 0 7 D 417/12  
C 0 7 M 7:00

(72)発明者 本田 崇宏

大阪府大阪市東淀川区下新庄三丁目9番19号 参天製薬株式会社内

(72)発明者 丹羽 昌史

大阪府大阪市東淀川区下新庄三丁目9番19号 参天製薬株式会社内

(72)発明者 塚原 八重子

大阪府大阪市東淀川区下新庄三丁目9番19号 参天製薬株式会社内

(72)発明者 藤村 健一

大阪府大阪市東淀川区下新庄三丁目9番19号 参天製薬株式会社内

(72)発明者 河野 慎一

兵庫県芦屋市山芦屋町8-15

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC62 DD03 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 GA07 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA08  
ZA89 ZB15 ZB21